

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-542248
(P2024-542248A)

(43)公表日 令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/498(2006.01)	A 6 1 K	31/498		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全144頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-530029(P2024-530029)	(71)出願人	505193450		
(86)(22)出願日	令和4年11月21日(2022.11.21)		インサイト・コーポレーション		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月9日(2024.7.9)		INCYTE CORPORATION		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/050558		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(87)国際公開番号	WO2023/091746		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番		
(87)国際公開日	令和5年5月25日(2023.5.25)	(74)代理人	100106518		
(31)優先権主張番号	63/282,017		弁理士 松谷 道子		
(32)優先日	令和3年11月22日(2021.11.22)	(74)代理人	100156144		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 落合 康		
(31)優先権主張番号	63/317,654	(72)発明者	アルホナ, アレハンドロ アマドル		
(32)優先日	令和4年3月8日(2022.3.8)		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801		
(31)優先権主張番号	63/352,491	(72)発明者	アブドラヒ, アンジェラ	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 F G F R阻害剤とK R A S阻害剤を含む併用療法

(57)【要約】

本発明は、線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）阻害剤である化合物を、K i r s t e nラット肉腫（K R A S）阻害剤と組み合わせて投与することによりがんを治療する方法に関する。

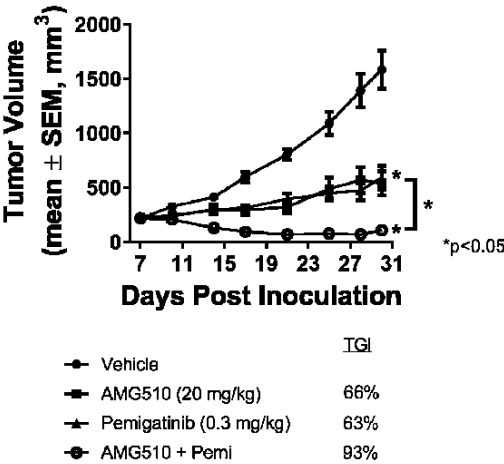


FIG. 3

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) F G F R 1 阻害剤と；

(i i) K R A S 阻害剤と、

を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記 F G F R 1 阻害剤が、ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記 F G F R 1 阻害剤が、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 F G F R 1 阻害剤が、フチバチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 F G F R 1 阻害剤が、エルダフィチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 F G F R 1 阻害剤が、インフィグラチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 7】

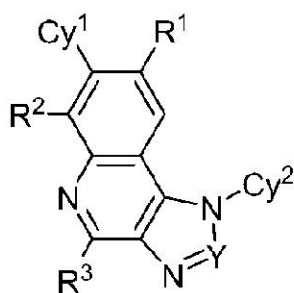
前記 F G F R 1 阻害剤がさらに F G F R 2、F G F R 3、またはそれらの組み合わせを阻害する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 K R A S 阻害剤が、式 (I) の化合物：

【化 1】

30



I

40

またはその薬学的に許容される塩（式中、

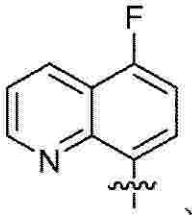
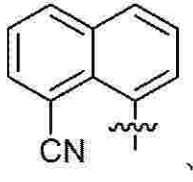
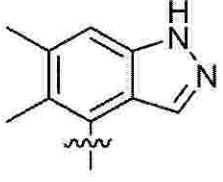
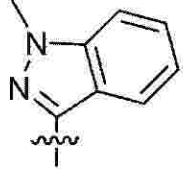
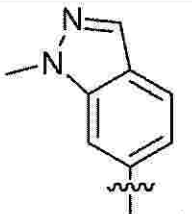
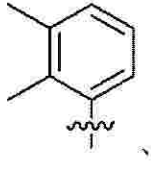
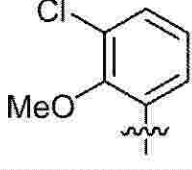
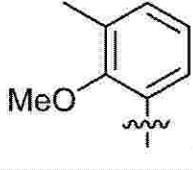
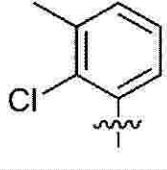
Y は N または CH であり；

R¹ は、Cl、CH₃、CH₂F、CHF₂、及び CF₃ から選択され；

Cy¹ は、

50

【表 1】

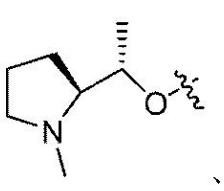
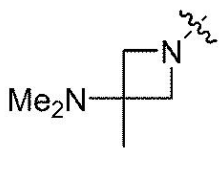
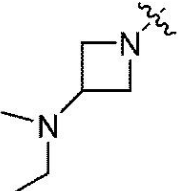
			
Cy¹-a	Cy¹-b	Cy¹-c	Cy¹-d
			
Cy¹-e	Cy¹-f	Cy¹-g	Cy¹-h
		及び	
Cy¹-i	Cy¹-j		Cy¹-k

から選択され；

R²はF及びClから選択され；

R³は、

【表 2】

		及び	
R³-a	R³-b		R³-c

から選択され；

Cy²は、

10

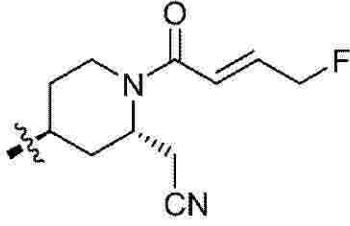
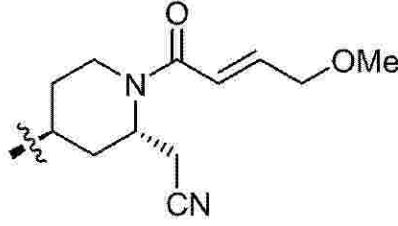
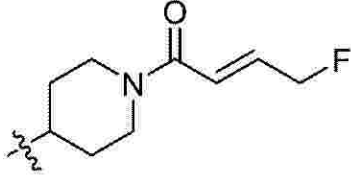
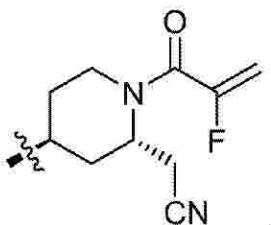
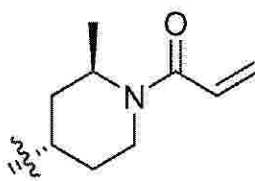
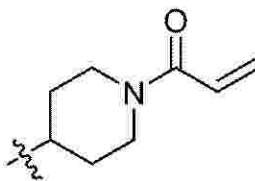
20

30

40

50

【表 3】

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

から選択され、
但し、式 (I) の化合物は、
【表 4】

2-((2S, 4S)-4-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル及び
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル

以外である)
である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。
【請求項 9】

前記式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-(トリ

フルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (7 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

10

1 - (4 - (6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

20

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

30

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

40

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

50

8 - (1 - ((2R, 4S) - 1 - アクリロイル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

8 - (6 - フルオロ - 1 - (1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

8 - (1 - ((2S, 4S) - 2 - (シアノメチル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ; 及び

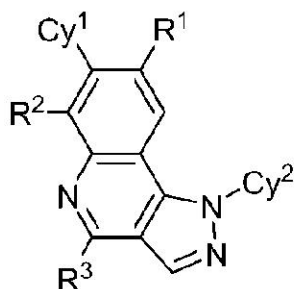
2 - ((2S, 4S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 K R A S 阻害剤が、式 (I I) の化合物：

【化 2】



I I

またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R¹ は、Cl、CH₃、CH₂F、CHF₂、及び CF₃ から選択され；

Cy¹ は、

10

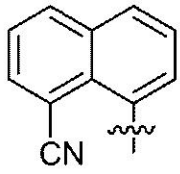
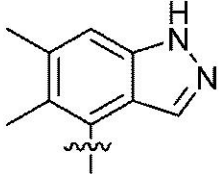
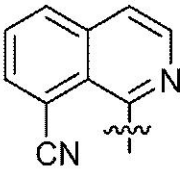
20

30

40

50

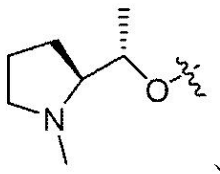
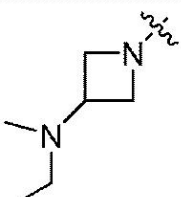
【表 5】

		及び	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

10

R² は F 及び C l から選択され；R³ は、

【表 6】

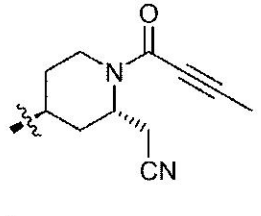
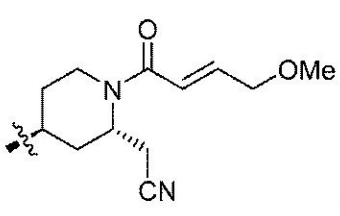
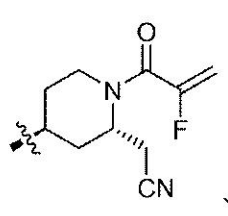
	及び	
R ³ -a		R ³ -b

20

から選択され；

Cy² は、

【表 7】

		、及び	
Cy ² -a	Cy ² -b		Cy ² -c

40

から選択され、

但し、式 (I I) の化合物は、

50

【表 8】

8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1II-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、	
8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブター-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 1 ナフトニトリル、	10
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、	
2- ((2 S, 4 S) -1- (ブター-2-イノイル) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1II-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、及び	20
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) 1II ピラゾロ [4, 3 c] キノリン 1 イル) 1 ((E) 4 メトキシブター-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	

以外である) である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、

1- (1- ((2 S, 4 S) -1- (ブター-2-イノイル) -2- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブター-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

40

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

2- ((2 S, 4 S) -4- (8-クロロ-7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

8- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

50

－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び

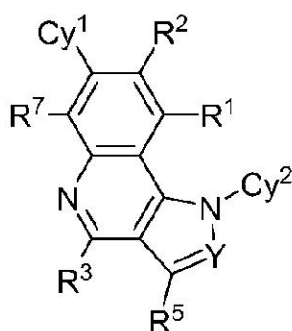
８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ブタ－２－イノイル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化３】



I II I

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Ｙは、ＮまたはＣＲ^６であり、

Ｒ^１は、Ｈ、Ｃ_１－３アルキル、Ｃ_１－３ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、及びＯＲ^{ａ １}から選択され；前記Ｃ_１－３アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、Ｒ^ｇから独立して選択される１または２の置換基によって置換されており；

Ｒ^２は、Ｈ、Ｃ_１－３アルキル、Ｃ_１－３ハロアルキル、４～６員のヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル－Ｃ_１－３アルキレン、フェニル－Ｃ_１－３アルキレン、５～６員のヘテロアリール－Ｃ_１－３アルキレン、ハロ、Ｄ、ＣＮ、及びＯＲ^{ａ ２}から選択され；前記Ｃ_１－３アルキル、４～６員のヘテロシクロアルキルフェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル－Ｃ_１－３アルキレン、フェニル－Ｃ_１－３アルキレン、５～６員のヘテロアリール－Ｃ_１－３アルキレンは、それぞれ任意選択で、Ｒ^ｇから独立して選択される１または２の置換基によって置換されており；

Ｃｙ^１は、Ｃ_３－１０シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ_６－１０アリール、及び６～１０員のヘテロアリールから選択され；４～１０員のヘテロシクロアルキル及び６～１０員のヘテロアリールは、それぞれ少なくとも１つの環形成炭素原子と１、２、３、または４つの、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される環形成ヘテロ原子を有し；６～１０員のヘテロアリール及び４～１０員のヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ_３－１０シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ_６－１０アリール、及び６～１０員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、Ｒ^{１ ０}から独立して選択される１、２、３、または４の置換基によって置換されており；

R^3 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^f ³、 $C(O)NR^c$ ³ R^d ³、 NR^c ³ R^j ³、及び NR^c ³ $C(O)R^b$ ³から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されており；

10

R^5 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^a ⁵から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

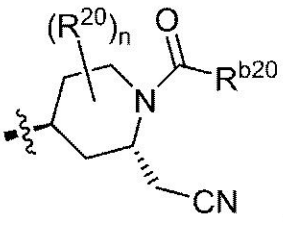
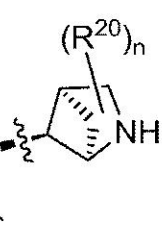
R^6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a ⁶、及び $C(O)NR^c$ ⁶ R^d ⁶；から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

20

R^7 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^a ⁷から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；
 Cy^2 は、

【表9】

30

	及び	
Cy^2-a		Cy^2-b

40

(n は、0、1、または2である)から選択され；

それぞれの R^{10} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a ¹⁰、 $C(O)R^b$ ¹⁰、 $C(O)NR^c$ ¹⁰ R^d ¹⁰、 $C(O)OR^a$ ¹⁰、 NR^c ¹⁰ R^d ¹⁰、及び $S(O)_2R^b$ ¹⁰から独立して選択され；

それぞれの R^{20} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^a ²⁰から選択され；

それぞれの R^{30} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a ³⁰、 $C(O)R^b$ ³⁰、 $C(O)NR^c$ ³⁰ R^d ³⁰、 $C(O)O$

50

R^{a30} 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{31} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{33} は独立して C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{60} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{61} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a2} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した R^{c3} と R^{d3} とがそれらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{j3} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した R^{c3} と R^{j3} とがそれらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{f3} は、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されているか；または

R^{f3} は、

10

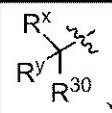
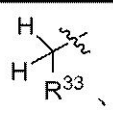
20

30

40

50

【表 10】

	及び	
$R^{f3}-a$		$R^{f3}-b$

10

(R^x は、H または C_{1-2} アルキルであり、 R^y は、 C_{1-2} アルキルであるか；
または R^x と R^y は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、3 員または 4 員のシクロアルキル基を形成する) から選択され；

R^{a5} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

20

R^{a7} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a20} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

30

それぞれの R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した任意の R^{c60} と R^{d60} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

それぞれの R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

40

それぞれの R^g は独立して、D、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択され；

但し、式 (III) の化合物は、

3-((1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-4-エトキシ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド以外である)である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 13】

前記 K R A S 阻害剤が、

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

10

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - ((1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン ;

20

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 8 - ジメチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - カルボニトリル ;

30

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフエン - 3 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 -

50

イル) - 7 - (2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル) - 6-フルオロ-2-メチル-4-((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2-シアノエチル) - 6-フルオロ-4 - ((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - N, N-ジメチルプロパンアミド;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2-メチル-4 - (5-メチルピラジン-2-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 4-メチル-2 - ((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル) - 4-エトキシ-6-フルオロ-2 - ((4-イソプロピル-2-オキソピペラジン-1-イル) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3-メチルアゼチジン-1-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロナフタレン-1-イル) - 2 - ((3-オキソモルホリノ) メチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 4-エトキシ-6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2 - (1 - (3-オキソモルホリノ) エチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((エンド) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 2 - (ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (7, 8-ジフルオロナフタレン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン-1-イル) - 3-オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (6, 7-ジフルオロナフタレン-1-イル) - 6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 6-フルオロ-7 - (7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 2-メチル-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル;

1 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1-アセチル-2 - (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) - 8-クロロ-6-フルオロ-4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1-アセチル-2 - (シアノメチル) ピペリジン-4 -

10

20

30

40

50

イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

(2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキサミド ;

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

メチル (1 S, 3 R, 5 S) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (5 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロインドリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

8 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル ;

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フル

10

20

30

40

50

オロ-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N-メチルピコリンアミド;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

メチル(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート;

メチル(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート;

エチル(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((R)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-4-(メチル-d3)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((R)-1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N-メチルピコリンアミド;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピ

10

20

30

40

50

- ロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル ;
- メチル (1 R, 3 R, 5 R) - 3 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) - 6 - フルオロ-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボキシレート ;
- 3 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 2 - (1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル ;
- 3 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 2 - (R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2 H) -イル) エチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル ;
- メチル (2 R, 4 S) - 2 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - 4 - フルオリピロリジン-1-カルボキシレート ;
- メチル (2 R, 5 R) - 2 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) - 5 - メチルピロリジン-1-カルボキシレート ;
- メチル (2 R) - 2 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 3 - クロロ-8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート ;
- 4 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-2 - (R) - 1 - (2-オキソピラジン-1 (2 H) -イル) エチル) - 1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-4-イル) - 2 - フルオロ-N-メチルベンズアミド ;
- メチル ((1 R) - 1 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) カルバメート ;
- N - ((1 R) - 1 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド ;
- N - ((1 R) - 1 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) エチル) - 2, 2-ジフルオロアセトアミド ;
- (2 S) - N - ((1 R) - 1 - (1 - (1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-5-イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3-ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ-4 - メチル-1 H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-

イル) エチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)シクロプロパンスルホンアミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド;

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1R, 3R, 5R)-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-(1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-(1R, 3R, 5R)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-1-フルオロシクロブタン-1-カルボキサミド;

3-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(1-(2,6-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)エチル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリミジン-4-カルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)

10

20

30

40

50

－6－フルオロ－4－メチル－1H－ピロロ[3, 2-c]キノリン－2－イル)エチル)ピリダジン－3－カルボキサミド；

N－((1R)－1－(1－((1R, 4R, 5S)－2－アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－5－イル)－8－(2－シアノエチル)－7－(2, 3－ジクロロフェニル)－6－フルオロ－4－メチル－1H－ピロロ[3, 2-c]キノリン－2－イル)エチル)－3, 3－ジフルオロアゼチジン－1－カルボキサミド；

3－(1－((1R, 4R, 5S)－2－アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－5－イル)－7－(2, 3－ジクロロフェニル)－6－フルオロ－4－メチル－2－((R)－1－((1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)アミノ)エチル)－1H－ピロロ[3, 2-c]キノリン－8－イル)プロパンニトリル；

5－(1－((1R, 4R, 5S)－2－アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－5－イル)－8－(2－シアノエチル)－7－(2, 3－ジクロロフェニル)－6－フルオロ－2－((R)－1－(1－フルオロシクロプロパン－1－カルボニル)ピロリジン－2－イル)－1H－ピロロ[3, 2-c]キノリン－4－イル)－N, N－ジメチルピコリンアミド；及び

メチル(2R)－2－(1－((1R, 4R, 5S)－2－アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン－5－イル)－8－(2－シアノエチル)－7－(2, 3－ジクロロフェニル)－4－(4－((ジメチルアミノ)メチル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－6－フルオロ－1H－ピロロ[3, 2-c]キノリン－2－イル)ピロリジン－1－カルボキシレート、

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記KRAS阻害剤が、ソトラシブ、アダグラシブ、化合物2、化合物3、及び化合物4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記KRAS阻害剤が、ソトラシブ、化合物2、化合物3、及び化合物4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記KRAS阻害剤が、化合物5、化合物6、及び化合物7から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

前記KRAS阻害剤が、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

前記KRAS阻害剤が、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記KRAS阻害剤が、化合物2またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記KRAS阻害剤が、化合物3またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記KRAS阻害剤が、化合物4またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

前記KRAS阻害剤がKRAS G12C阻害剤である、請求項1～11、14、15、及び17～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

10

20

30

40

50

前記 K R A S 阻害剤が K R A S G 1 2 D 阻害剤である、請求項 1 ～ 7、1 2、1 3、及び 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

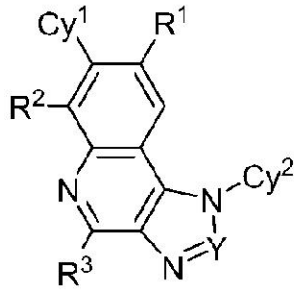
【請求項 2 4】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(i i) K R A S 阻害剤とを投与することを含み、K R A S 阻害剤は、式 (I) の化合物：

【化 4】



I

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Y は N または C H であり；

R¹ は、C l、C H₃、C H₂ F、C H F₂、及び C F₃ から選択され；

C y¹ は、

10

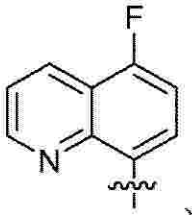
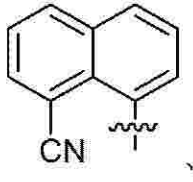
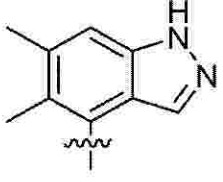
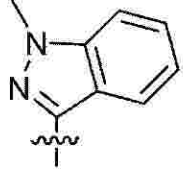
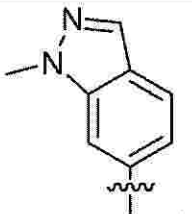
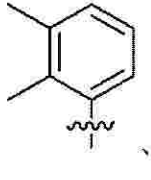
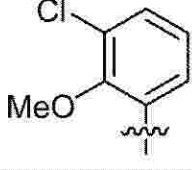
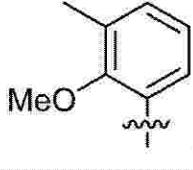
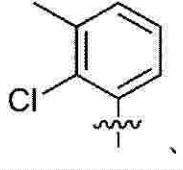
20

30

40

50

【表 1 1】

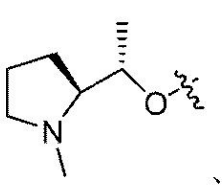
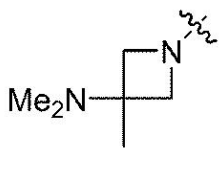
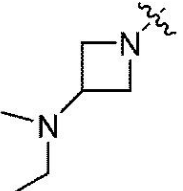
			
Cy¹-a	Cy¹-b	Cy¹-c	Cy¹-d
			
Cy¹-e	Cy¹-f	Cy¹-g	Cy¹-h
		及び	
Cy¹-i	Cy¹-j		Cy¹-k

から選択され；

R²はF及びClから選択され；

R³は、

【表 1 2】

		及び	
R³-a	R³-b		R³-c

から選択され；

Cy²は、

10

20

30

40

50

【表 1 3】

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

から選択され、
但し、式 (I) の化合物は、
【表 1 4】

2-((2S, 4S)-4-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブター2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル及び
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブター2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル

以外である)
である、前記方法。
【請求項 2 5】

前記式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブター2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン

－１－イル）－６－フルオロ－７－（２－メトキシ－３－メチルフェニル）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－（３－クロロ－２－メトキシフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（５－フルオロキノリン－８－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

１－（４－（６－フルオロ－７－（５－フルオロキノリン－８－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－７－（２，３－ジメチルフェニル）－６－フルオロ－８－メチル－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（６－フルオロ－８－メチル－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（６－フルオロ－８－メチル－７－（６－メチルピリジン－３－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（６－フルオロ－８－メチル－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（６－フルオロ－７－（４－フルオロフェニル）－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

８－（１－（１－アクリロイルピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－（２－クロロ－３－メチルフェニル）－４－（３－（ジメチルアミノ）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－６－フルオロ－８－メチル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－フルオロブタ－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（７－（２－クロロ－３－メチルフェニル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（２－フルオロアク

10

20

30

40

50

リロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル ;

8 - (1 - ((2 R , 4 S) - 1 - アクリロイル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (7 - (5 , 6 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

8 - (6 - フルオロ - 1 - (1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

8 - (1 - ((2 S , 4 S) - 2 - (シアノメチル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (6 , 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (6 , 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ; 及び

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 24 に記載の方法。

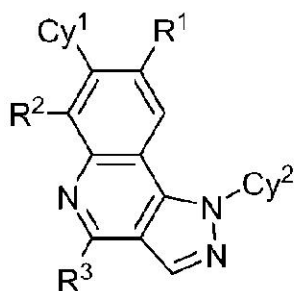
【請求項 26】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(i i) K R A S 阻害剤とを投与することを含み、K R A S 阻害剤は、式 (I I) の化合物：

【化 5】



II

10

20

30

40

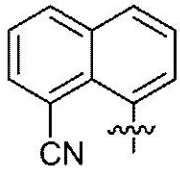
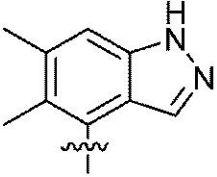
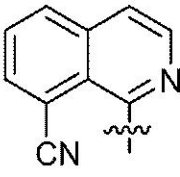
50

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 は、 Cl 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 から選択され；

Cy^1 は、

【表 15】

		及び	
Cy^1-a	Cy^1-b		Cy^1-c

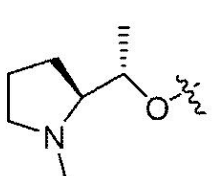
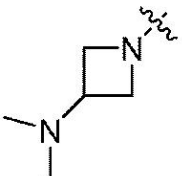
10

から選択され；

R^2 は F 及び Cl から選択され；

R^3 は、

【表 16】

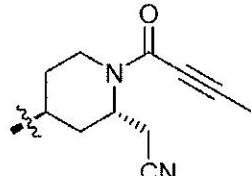
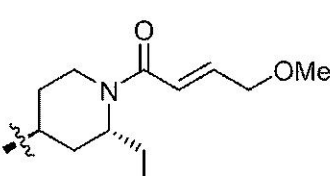
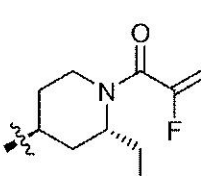
	及び	
R^3-a		R^3-b

20

から選択され；

Cy^2 は、

【表 17】

		、及び	
Cy^2-a	Cy^2-b		Cy^2-c

40

から選択され、

但し、式 (I I) の化合物は、

50

【表 18】

8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、	
8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 1 ナフトニトリル、	10
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、	
2- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、及び	20
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン 1-イル) 1 ((E) 4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	

以外である) である、前記方法。

30

【請求項 27】

前記式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、

1- (1- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -2- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

40

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

2- ((2 S, 4 S) -4- (8-クロロ-7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

8- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

50

－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ブタ－２－イノイル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

10

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

（ｉ） ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されるＦＧＦＲ１阻害剤と；

（ｉｉ） ソトラシブ、アダグラシブ、化合物２、化合物３、及び化合物４、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されるＫＲＡＳ阻害剤と、を投与することを含む、前記方法。

【請求項２９】

前記ＦＧＦＲ１阻害剤が、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８に記載の方法。

20

【請求項３０】

前記ＦＧＦＲ１阻害剤が、フチバチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８に記載の方法。

【請求項３１】

前記ＦＧＦＲ１阻害剤が、エルダフィチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８に記載の方法。

【請求項３２】

前記ＦＧＦＲ１阻害剤が、インフィグラチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８に記載の方法。

30

【請求項３３】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３４】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３５】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、化合物２またはその薬学的に許容される塩である、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、化合物３またはその薬学的に許容される塩である、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の方法。

40

【請求項３７】

前記ＫＲＡＳ阻害剤が、化合物４またはその薬学的に許容される塩である、請求項２８～３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

（ｉ） ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

（ｉｉ） ソトラシブ、アダグラシブ、化合物２、化合物３、及び化合物４、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されるＫＲＡＳ阻害剤と、を投与することを含む、前

50

記方法。

【請求項 39】

前記 K R A S 阻害剤が、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 K R A S 阻害剤が、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 K R A S 阻害剤が、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の方法。

10

【請求項 42】

前記 K R A S 阻害剤が、化合物 3 またはその薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 K R A S 阻害剤が、化合物 4 またはその薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 44】

患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) ソトラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、

20

を投与することを含む、

前記方法。

【請求項 45】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、同時に投与される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、逐次的に投与される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 44 ～ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 48】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩が、錠剤の形態で投与される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩が、約 1 m g ～ 約 1 0 m g の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩が、約 1 m g ～ 約 5 m g の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 51】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩が、約 2 m g の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 44 ～ 51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、錠剤の形態で投与される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

50

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、約 50 mg ～ 約 300 mg の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、約 100 mg ～ 約 200 mg の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、約 133 mg の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 57】

ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩が、約 120 mg の 1 日用量で投与される、請求項 44 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、それぞれ約 2 mg 及び 120 mg の 1 日用量で同時に経口投与される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 59】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、それぞれ約 2 mg 及び 120 mg の 1 日用量で逐次的に経口投与される、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 60】

ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、それぞれ錠剤の形態で投与される、請求項 58 または 59 に記載の方法。

【請求項 61】

1 つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 ～ 60 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 62】

1 つの追加の治療剤を投与することを含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記追加の治療剤が、PD-1 または PD-L1 の阻害剤である、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

前記がんが、1 つ以上の KRAS 変異を含む、請求項 1 ～ 63 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 65】

前記 1 つ以上の KRAS 変異が、G12C、G12D、C12V、及びそれらの組み合わせから選択される変異を含む、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記がんが高い FGFR1 発現をさらに含む、請求項 64 または 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記がんが、癌腫、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、皮膚癌、甲状腺癌、造血器悪性腫瘍、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍、腫瘍、神経膠芽腫、及び肉腫から選択される、請求項 1 ～ 66 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 68】

前記がんが肺癌である、請求項 1 ～ 67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 69】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記がんが結腸直腸癌である、請求項 1 ～ 67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

10

20

30

40

50

前記がんが膵臓癌である、請求項 1～67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 72】

前記がんが卵巣癌である、請求項 1～67 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）阻害剤である化合物を、Kirsten ラット肉腫（KRAS）阻害剤と組み合わせて投与することによりがんを治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

Ras タンパク質は、増殖因子及び種々の細胞外刺激によって活性化される低分子量 GTPase のファミリーの一部である。Ras ファミリーは、細胞の増殖、遊走、生存、及び分化に参与する細胞内シグナル伝達経路を調節する。細胞膜でのRASタンパク質の活性化は、重要なエフェクターの結合と、RAF及びPI3Kキナーゼの経路を含む細胞内シグナル伝達経路のカスケードの開始とをもたらす。RASにおける体細胞変異は、制御不能の細胞増殖及び悪性形質転換を生じ得る一方で、RASタンパク質の活性化は正常細胞では厳密に調節されている（Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017): 17-33）。Ras ファミリーは3つのメンバー：KRAS、NRAS、及びHRASで構成される。RAS変異がんはヒトがんの約25%を占める。KRASは最も頻繁に変異するアイソフォームであり、RAS変異すべての85%を占めるが、NRAS及びHRASはそれぞれRAS変異がんすべての12%及び3%に変異が認められる（Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017): 17-33）。KRAS変異は上位3つの最も致死的ながんの種類：膵臓（97%）、結腸直腸（44%）、及び肺（30%）の間で広く見られる（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13: 828-51）。RAS変異の大部分はアミノ酸残基12、13、及び61で発生する。特定の変異の頻度は、RAS遺伝子アイソフォーム間で異なり、G12及びQ61の変異は、それぞれKRAS及びNRASにて優勢であるが、G12、G13、及びQ61の変異は、HRASにて最も頻繁である。さらに、RASアイソフォームにおける変異のスペクトルは、がんの種類間で異なる。例えば、KRASのG12D変異は、膵臓癌（51%）において優勢であり、それに続いて、大腸腺癌（45%）、及び肺癌（17%）にある一方で、KRASのG12V変異は膵臓癌（30%）に関連し、それに続いて、大腸腺癌（27%）、及び肺腺癌（23%）にある（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13: 828-51）。対照的に、KRASのG12C変異は、肺腺癌の11～16%含む非小細胞肺癌（NSCLC）、ならびに膵臓腺癌及び大腸腺癌の2～5%にて優勢である（Cox, A. D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13: 828-51）。数百のがん細胞株にわたるゲノム研究は、KRAS変異を抱えるがん細胞が、細胞の増殖及び生存に関するKRAS機能に高度に依存することを実証してきた（McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592）。発がん性ドライバーとしての変異型KRASの役割は、変異型KRASが動物モデルにおける初期腫瘍の発症及び維持に必要であることを示す広範なインビボの実験的証拠によってさらに支持されている（Cox, A. D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13: 828-51）。

【0003】

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）は、線維芽細胞増殖因子（FGF）リガンドに結合する受容体チロシンキナーゼである。リガンドに結合することができ、組織の発達、血管新生、創傷治癒、及び代謝調節を含む多くの生理学的プロセスの制御に参与する4つのFGFRタンパク質（FGFR1～4）がある。リガンドが結合すると、受容体は、二量体化及びリン酸化を受け、プロテインキナーゼ活性の刺激及び多くの細胞内ドッキング

10

20

30

40

50

タンパク質の動員をもたらす。これらの相互作用は、細胞増殖、増殖、及び生存に重要な Ras-MAPK、AKT-PI3K、ホスホリパーゼCを含む一連の細胞内シグナル伝達経路の活性化を促進する (Reviewed in Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews (2005) 16 (2) : 139-149)。

【0004】

FGFRリガンドもしくはFGFRの過剰発現、またはFGFRの活性化変異のいずれかによるこの経路の異常な活性化は、腫瘍の発生、進行、及び従来のがん治療への耐性をもたらす可能性がある。ヒトのがんでは、遺伝子増幅、染色体転座、及びリガンド非依存性受容体の活性化をもたらす体細胞変異を含む遺伝的变化が記載されている。何千もの腫瘍試料の大規模なDNA配列決定により、FGFR経路の構成要素がヒトのがんで最も頻繁に変異していることが明らかになっている。

【0005】

最近、FDAはKRAS G12C変異非小細胞肺癌 (NSCLC) を治療するためのKRAS G12C阻害剤ソトラシブを承認した。KRAS G12C変異腫瘍のKRAS G12C阻害剤に対する潜在的な耐性メカニズムは現在調査中である。最近、いくつかの文献で、上皮間葉転換 (EMT) がKRAS G12C阻害剤に対する内因性耐性の原因であり、FGFR1の高発現が上皮性または間葉性のがん株に関連していることが報告されている (例えば、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を参照されたい)。

【0006】

FGFRの阻害剤は、現在、がんの治療のために開発されている。例えば、ペミガチニブ、すなわち3-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4,7-テトラヒドロ-2H-ピロロ[3',2':5,6]ピリド[4,3-d]ピリミジン-2-オン、及び他のFGFRの小分子阻害剤は、米国特許第9,611,267号、ならびに米国特許公開番号: 2012/0165305; 2014/0045814; 2013/0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449、2016/0244450、2019/0337948、及び2020/0002338で報告されている。

【0007】

間葉系表現型やFGFR機能不全、特にFGFR1機能不全などの潜在的な薬剤耐性メカニズムに対処しながら、KRAS変異を伴うがんに対する新たな治療法は、依然として必要とされている。本開示は、この必要性、及びKRAS阻害剤と組み合わせてFGFR阻害剤、特にFGFR1阻害剤を使用する他の必要性を目的とする。

【発明の概要】

【0008】

本開示は、とりわけ、患者のがんを治療する方法であって、前記患者に、

(i) FGFR1阻害剤と;

(ii) KRAS阻害剤と、

を投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

本出願はさらに、患者にFGFR1阻害剤とKRAS阻害剤とを投与することを含む、患者のがんを治療する方法を提供する。

【0010】

本出願はまた、がんの治療のための医薬の調製のための、FGFR1阻害剤とKRAS阻害剤との使用を提供する。

【0011】

本出願はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための、FGFR1阻害剤とKRAS阻害剤とを提供する。

【0012】

本開示はさらに、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) ソトラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、

を投与することを含む、方法を提供する。

【0013】

本出願はまた、がんの治療のための医薬の調製のための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とKRAS阻害剤との使用を提供する。

10

【0014】

本出願はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とKRAS阻害剤とを提供する。

【0015】

本出願はまた、がんの治療のための医薬の調製のための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩との使用を提供する。

【0016】

本出願はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とを提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1A】示された4つの細胞株におけるFGFR1、pFRS2a、E-カドヘリン、ビメンチン、及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

【図1B】示された処理を施したLU99細胞溶解物中のpFRS2a及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

【図2】ペミガチニブまたは化合物1を伴って、または伴わず、KRAS G12C阻害剤である化合物2で24時間処理したLU99細胞におけるpERK、pFRS2a、及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

30

【図3】(i) ビヒクル、(ii) 20mg/kgのAMG-510、(iii) 0.3mg/kgのペミガチニブ、または(iv) それぞれ20mg/kgと0.3mg/kgのAMG-510とペミガチニブの組み合わせを投与されたLU99腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【図4】20mg/kgのAMG-510、0.3mg/kgのペミガチニブ、またはそれぞれ20mg/kgと0.3mg/kgのAMG-510とペミガチニブの組み合わせを投与されたマウスのLU99腫瘍におけるpERKの阻害を示すグラフである。

【図5】MRTX849処理したLU99細胞溶解物中のpFRS2a及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

【図6】ペミガチニブまたは化合物1を伴って、または伴わず、KRAS G12C阻害剤、MRTX849で24時間処理したLU99細胞におけるpERK、pFRS2a、及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

40

【図7】(i) ビヒクル、(ii) 10mg/kgのMRTX849、(iii) 0.3mg/kgのペミガチニブ、または(iv) それぞれ10mg/kgと0.3mg/kgのMRTX849とペミガチニブの組み合わせを投与されたLU99腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【図8】10mg/kgのMRTX849、0.3mg/kgのペミガチニブ、またはそれぞれ10mg/kgと0.3mg/kgのMRTX849とペミガチニブの組み合わせを投与されたマウスのLU99腫瘍におけるpERKの阻害を示すグラフである。

【図9A】FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のノックダウン実験の

50

ウエスタンブロットを示す。

【図9B】化合物3と組み合わせたFGFR1及びFGFR4のsiRNAノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図9C】AMG510と組み合わせたFGFR1及びFGFR4のsiRNAノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図10A】FGFR2及びFGFR3のノックダウン実験のウエスタンブロットを示す。

【図10B】化合物2と組み合わせたFGFR1、FGFR2、及びFGFR3のsiRNAノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図10C】AMG510と組み合わせたFGFR1、FGFR2、及びFGFR3のsiRNAノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図11A】FGFR2、FGFR3、及びFGFR4の起こり得る補償を評価するために、FGFR1をノックダウンした後のFGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のウエスタンブロットを示す。

【図11B】化合物2と組み合わせたFGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のsiRNAノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図12】MiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンにおけるFGFR1、pERK、及びβ-アクチンのウエスタンブロット分析を示す。

【図13A】FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のノックダウン実験のウエスタンブロットを示す。

【図13B】化合物5と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図13C】化合物5と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図13D】化合物6と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図13E】化合物6と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図13F】化合物7と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【図13G】化合物7と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本出願は、とりわけ、FGFR1阻害剤をKRAS阻害剤と組み合わせて投与することを含む、患者のがんを治療する方法を提供する。

【0019】

FGFR阻害剤

ペミガチニブは次の構造を有し：

10

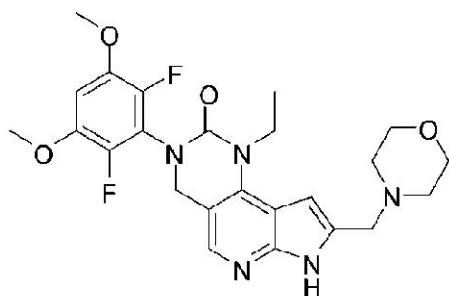
20

30

40

50

【化 1】



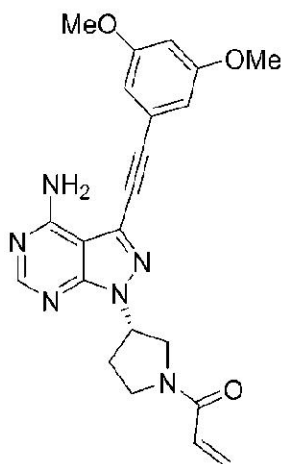
ペミガチニブ；

米国特許第 9, 6 1 1, 2 6 7 号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。ペミガチニブは、米国公開番号第 2 0 1 9 / 0 3 3 7 9 4 8 号及び同第 2 0 2 0 / 0 0 0 2 3 3 8 号にさらに記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のペミガチニブは、FGFR1、FGFR2、及びFGFR3の酵素の活性を阻害することができる。例えば、ペミガチニブは、阻害量のペミガチニブを細胞、個体、または患者に投与することによって、酵素の阻害を必要とする細胞、または個体、または患者におけるFGFR酵素の活性を阻害するために使用することができる。FGFR阻害剤として、ペミガチニブは、FGFR酵素またはFGFRリガンドの異常な発現または活性に関連する種々の疾患の治療に有用である。

【0020】

TAS-120（フチバチニブ）は次の構造を有し：

【化 2】



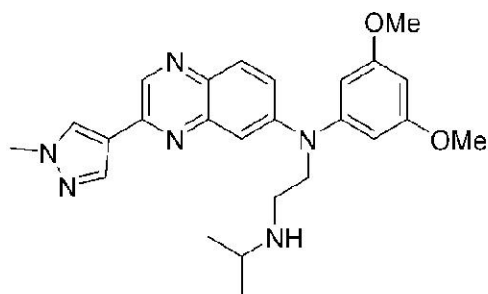
TAS-120；

市販されており、すなわち、Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/tas-120.html>) から入手できる。TAS-120については、Chem. Med. Chem. 2019, 14, 494-500にさらに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のTAS-120は、FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4酵素の活性を阻害することができる。

【0021】

エルダフィチニブは次の構造を有し：

【化 3】



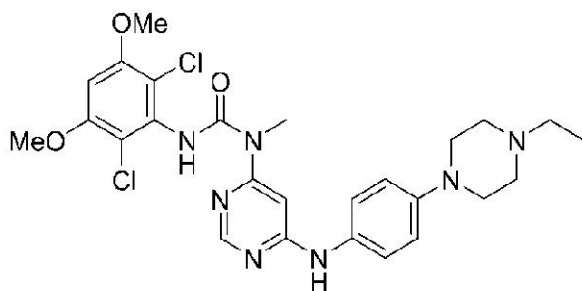
エルダフィチニブ；

市販されており、すなわち、Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/jnj-42756493-erdafitinib.html>) から入手できる。エルダフィチニブについては、Mol. Cancer Ther. 2017, 16 (6), 1010-1020 にさらに記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のエルダフィチニブは、FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4 酵素の活性を阻害することができる。

【0022】

BGJ398 (インフィグラチニブ) は次の構造を有し：

【化 4】



BGJ398；

市販されており、すなわち、Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/bgj398-nvp-bgj398.html>) から入手できる。BGJ398は J. Med. Chem. 2011, 54, 7066-7083 にさらに記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のBGJ398は、FGFR1、FGFR2、及びFGFR3の酵素の活性を阻害することができる。

【0023】

本明細書に記載の化合物1は、FGFR2及びFGFR3 酵素の活性を阻害することができ、FGFR1の阻害よりもFGFR2及びFGFR3の阻害に対して40倍の選択性がある。

【0024】

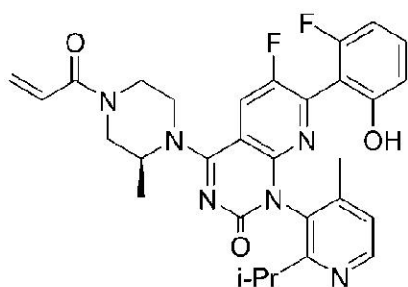
FGFRを阻害する化合物は、特に血管新生を阻害することによって、腫瘍の増殖の防止またはアポトーシスの誘導の手段を提供するのに有用であろう。本明細書に開示された方法は、がんなどの増殖性障害の治療または予防に有用であり得る。特に、受容体型チロシンキナーゼの活性化変異型を有するか、または受容体型チロシンキナーゼの上方制御を有する腫瘍は、本明細書に記載の方法に特に感受性が高くあり得る。

【0025】

K R A S 阻 害 剤

A M G - 5 1 0 (ソトラシブ) は次の構造を有し：

【化 5】



AMG-510 ;

10

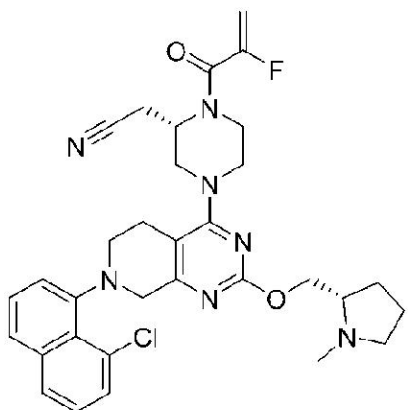
市販されており、すなわち、Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/amg510.html>) から入手できる。AMG-510については、J. Med. Chem. 2020, 63, 52-65にさらに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のAMG-510は、KRAS G12C変異タンパク質の活性を阻害することができる。

20

【0026】

M R T X 8 4 9 (アダグラシブ) は次の構造を有し：

【化 6】



MRTX849 ;

30

市販されており、すなわち、Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/mrtx849.html>) から入手できる。MRTX849については、J. Med. Chem. 2020, 63, 6679-6693にさらに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載のMRTX849は、KRAS G12C変異タンパク質の活性を阻害することができる。

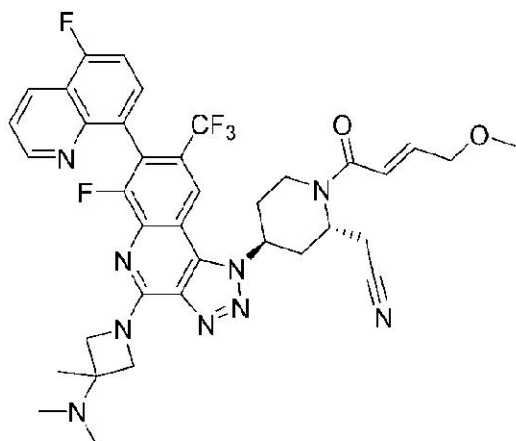
40

【0027】

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブター - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル (化合物 2) は次の構造を有し：

50

【化 7】



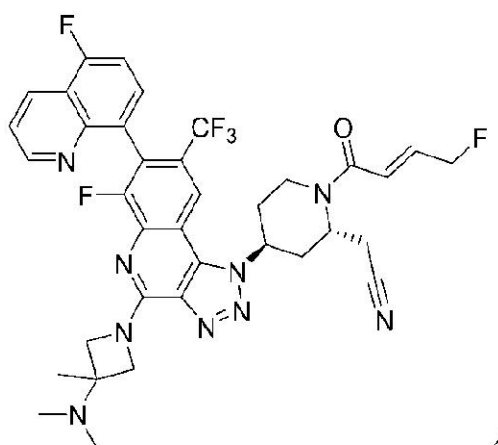
化合物 2 ；

仮出願第 63 / 219, 274 に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。化合物 2 は、米国仮出願第 63 / 292, 774 号及び第 63 / 310, 811 号にも開示されており、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物 2 は、K R A S G 1 2 C 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0028】

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブター 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル (化合物 3) は次の構造を有し：

【化 8】



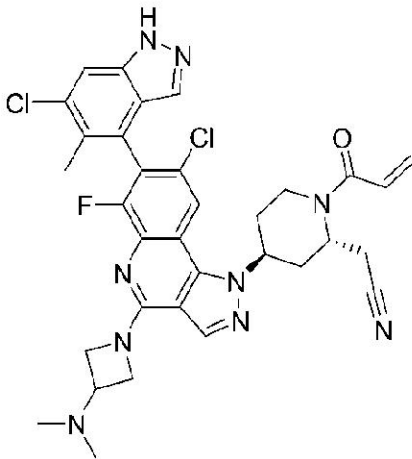
化合物 3 ；

米国仮出願 U S 63 / 219, 274 に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物 3 は、K R A S G 1 2 C 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0029】

2 - ((2 S , 4 S) - 1 - アクリロイル - 4 - (8 - クロロ - 7 - (6 - クロロ - 5

ーメチルー1H-インダゾールー4-イル)ー4-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジンー1-イル)ー6-フルオロー1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリンー1-イル)ピペリジンー2-イル)アセトニトリル(化合物4)は次の構造を有し：
【化9】



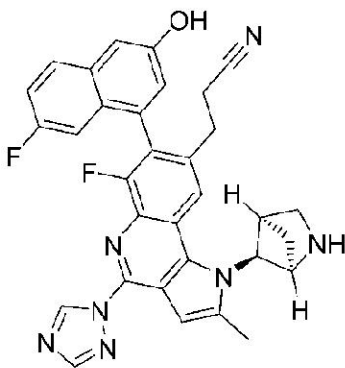
化合物4；

国際出願公開番号WO2021/211864 A1に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物4は、KRAS G12C変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0030】

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)ー6-フルオロー7-(7-フルオロー3-ヒドロキシナフタレンー1-イル)ー2-メチルー4-(1H-1,2,4-トリアゾールー1-イル)ー1H-ピロロ[3,2-c]キノリンー8-イル)プロパンニトリル(化合物5)は次の構造を有し：

【化10】



化合物5；

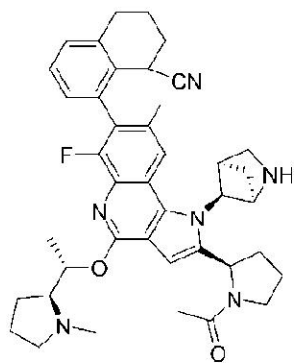
国際出願番号PCT/US2022/78048に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物5は、KRAS G12D変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0031】

8-(2-((R)-1-アセチルピロリジンー2-イル)ー1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)ー6-フルオロー8-メチルー4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジンー2-イル)エトキシ)ー1H

ーピロロ [3, 2-c] キノリン-7-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル (化合物 6) は次の構造を有し：

【化 1 1】



化合物 6；

10

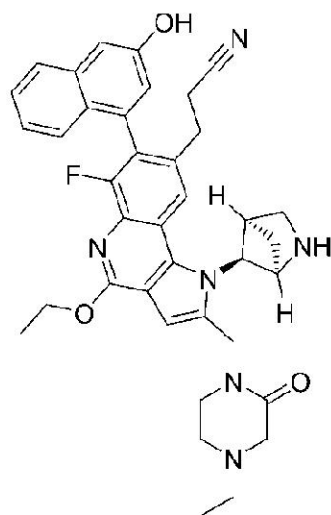
仮出願第 63 / 368, 124 号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の化合物 6 は、K R A S G 1 2 D 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0032】

20

3-(1-((1R, 4R, 5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-4-エトキシ-2-((4-エチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[3, 2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル (化合物 7) は次の構造を有する：

【化 1 2】



(化合物 7)。

30

40

【0033】

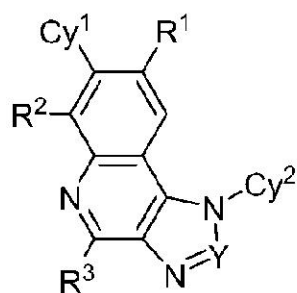
本明細書に記載の化合物 7 は、K R A S G 1 2 D 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0034】

式 (I) の化合物

50

【化 1 3】



I

10

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Y は N または CH であり；

R¹ は、Cl、CH₃、CH₂F、CHF₂、及び CF₃ から選択され；

Cy¹ は、

【表 1】

20

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

30

40

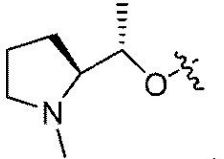
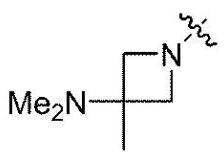
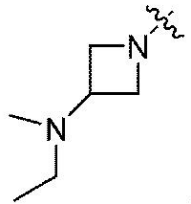
から選択され；

R² は F 及び Cl から選択され；

R³ は、

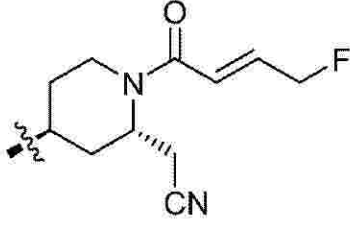
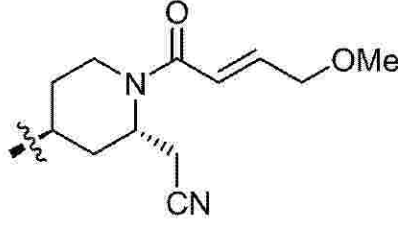
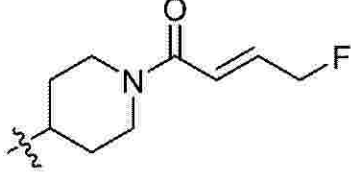
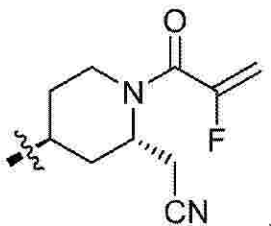
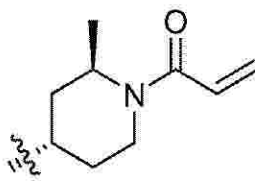
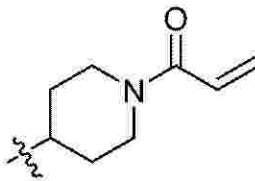
50

【表 2】

		及び	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

10

から選択され；
C y² は、
【表 3】

		
C y ² -a	C y ² -b	C y ² -c
		
C y ² -d	C y ² -e	C y ² -f

20

30

から選択され；
但し、式（I）の化合物は、

40

50

【表 4】

2-((2S, 4S)-4-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブター2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル及び
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブター2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル

10

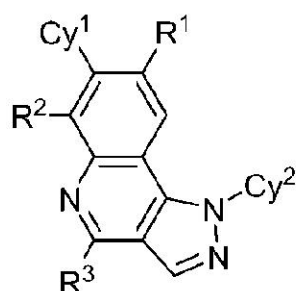
以外である)は、米国仮出願US 63/219, 274に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の式(I)の化合物は、KRAS G12C変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0035】

式(II)の化合物：

20

【化14】



30

II

またはその薬学的に許容される塩(式中、

R^1 は、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 から選択され；

Cy^1 は、

【表 5】

40

		及び	
Cy^1-a	Cy^1-b		Cy^1-c

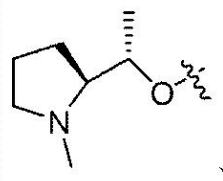
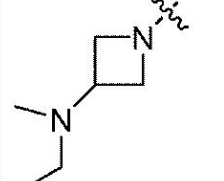
から選択され；

50

R^2 は F 及び C 1 から選択され；

R^3 は、

【表 6】

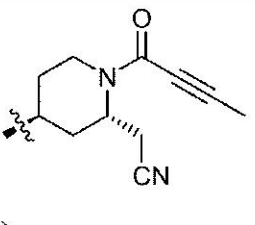
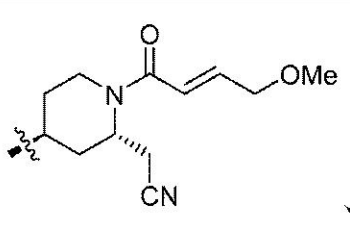
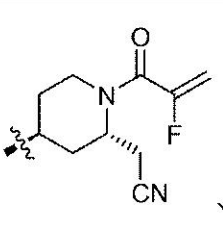
	及び	
$R^3 - a$		$R^3 - b$

10

から選択され；

Cy^2 は、

【表 7】

		
$Cy^2 - a$	$Cy^2 - b$	$Cy^2 - c$

20

から選択され；

但し、式 (I I) の化合物は、

30

40

50

【表 8】

8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、	
8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブター-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 1 ナフトニトリル、	10
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、	
2- ((2 S, 4 S) -1- (ブター-2-イノイル) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、及び	20
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) 1H ピラゾロ [4, 3 c] キノリン 1 イル) 1 ((E) 4 メトキシブター-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	

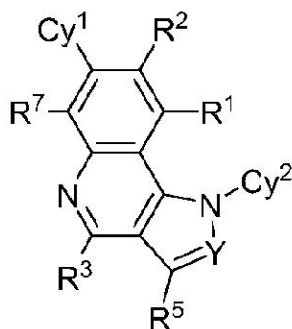
以外である) は、米国仮出願 US 63 / 261, 982 に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の式 (I I) の化合物は、K R A S G 1 2 C 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

30

【0036】

式 (I I I) の化合物：

【化 15】



40

I I I

またはその薬学的に許容される塩 (式中、

50

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；
 R^2 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルフェニル、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

Cy^1 は、 C_{3-10} シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び 6～10 員のヘテロアリールから選択され；4～10 員のヘテロシクロアルキル及び 6～10 員のヘテロアリールは、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と 1、2、3、または 4 つの、N、O、及び S から独立して選択される環形成ヘテロ原子を有し；6～10 員のヘテロアリール及び 4～10 員のヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し； C_{3-10} シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び 6～10 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換されており；

R^3 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び 5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されており；

R^5 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；
 R^6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び 5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

R^7 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；
 Cy^2 は、

10

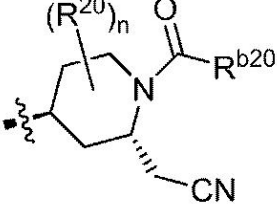
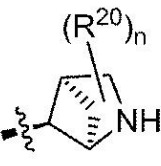
20

30

40

50

【表 9】

	及び	
C _y ² -a		C _y ² -b

10

20

30

40

50

(n は、0、1、または2である)から選択され；

それぞれの R^{10} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{20} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され；

それぞれの R^{30} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{31} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{33} は独立して C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4員のヘテロシクロアルキル、6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4員のヘテロシクロアルキル、6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{60} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{61} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a2} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び

5～6員のヘテロアリールから選択され；前記C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R³⁰から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；

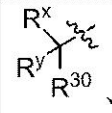
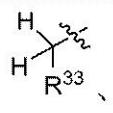
または同じN原子に結合したR^{c3}とR^{d3}とがそれらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択でR³⁰から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{j3}は、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R³⁰から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；

または同じN原子に結合したR^{c3}とR^{j3}とがそれらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択でR³⁰から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{f3}は、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R³⁰から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；または

R^{f3}は、
【表10】

	及び	
R ^{f3} -a		R ^{f3} -b

(R^xは、HまたはC₁～2アルキルであり、R^yは、C₁～2アルキルであるか；またはR^xとR^yは、それらが結合しているC原子と一緒にあって、3員または4員のシクロアルキル基を形成する)から選択され；

R^{a5}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され；

それぞれのR^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}は独立して、H、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記C₁～3アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R⁶⁰から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

R^{a7}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され；

それぞれのR^{a10}、R^{b10}、R^{c10}、及びR^{d10}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれのR^{a20}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから独立して選択され、

R^{b20}は、NH₂、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから選択され；

それぞれのR^{a30}、R^{b30}、R^{c30}、及びR^{d30}は、H、C₁～3アルキル、及びC₁～3ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれのR^{a31}、R^{b31}、R^{c31}、及びR^{d31}は、H、C₁～3アルキル、及びC

1-3 ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されているか；

または同じN原子に結合した任意の R^{c60} と R^{d60} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択で R^{61} から独立して選択される1または2の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

それぞれの R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^g は独立して、D、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択され；

但し、式 (III) の化合物は、

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) -8- (2-シアノエチル) -4-エトキシ-6-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -1H-ピロロ [3,2-c] キノリン-2-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド以外である) は、PCT出願番号 PCT/US22/78048 に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の式 (III) の化合物は、KRAS G12D 変異タンパク質の活性を阻害することができる。

【0037】

KRAS 阻害剤は、KRAS の異常な発現または活性と関連する種々の疾患の治療に有用である。KRAS を阻害する化合物は、腫瘍の増殖の防止またはアポトーシスの誘導または血管新生を阻害することによる手段を提供するのに有用であろう。したがって、本開示の化合物は、がんのような増殖性障害の治療または予防に有用であることが証明されることが予想される。特に、受容体型チロシンキナーゼの活性化変異型を有するか、または受容体型チロシンキナーゼの上方制御を有する腫瘍は、阻害剤に特に感受性が高くあり得る。

【0038】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) FGFR1 阻害剤と；

(ii) KRAS 阻害剤と、

を投与することを含む、方法である。

【0039】

いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、フチバチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、エルダフィチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、インフィグラチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、FGFR1 阻害剤は、FGFR2、FGFR3、またはそれらの組み合わせをさらに阻害する。

【0040】

いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は式 (I) の化合物：

10

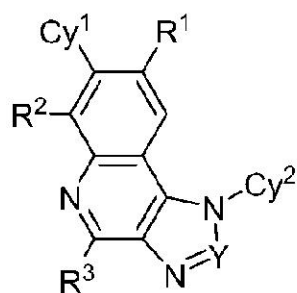
20

30

40

50

【化 1 6】



I

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Y は N または CH であり；

R¹ は、Cl、CH₃、CH₂F、CHF₂、及び CF₃ から選択され；

Cy¹ は、

【表 1 1】

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

から選択され；

R² は F 及び Cl から選択され；

R³ は、

10

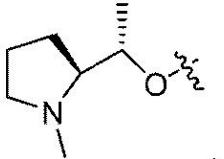
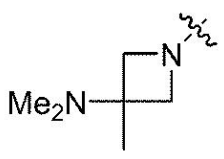
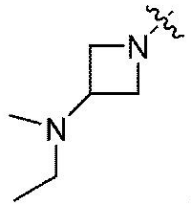
20

30

40

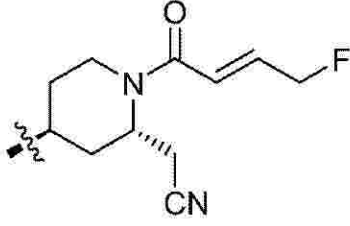
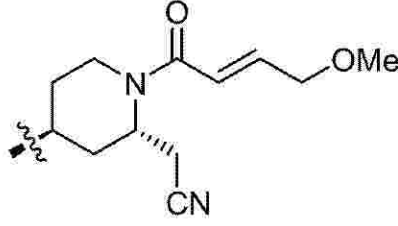
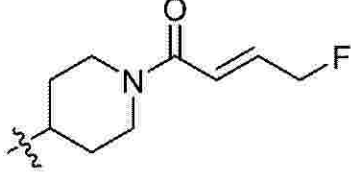
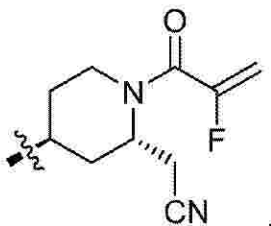
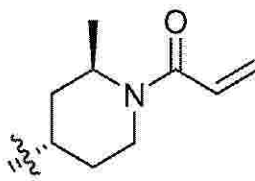
50

【表 1 2】

		及び	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

10

から選択され；
C y ² は、
【表 1 3】

		
C y ² - a	C y ² - b	C y ² - c
		、及び
C y ² - d	C y ² - e	C y ² - f

20

30

から選択され；
但し、式 (I) の化合物は、

40

50

【表 1 4】

2-((2S, 4S)-4-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル及び	
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	10

以外である) である。

【0041】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

1-(4-(6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン；

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(6-フルオロ-8-メチル-7-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニ

10

20

30

40

50

トリル；

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

10

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

8 - (1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

20

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

8 - (1 - ((2R, 4S) - 1 - アクリロイル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

30

8 - (6 - フルオロ - 1 - (1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

8 - (1 - ((2S, 4S) - 2 - (シアノメチル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

40

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル；及び

2 - ((2S, 4S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン

50

－１－イル）－６－フルオロ－７－（５－フルオロキノリン－８－イル）－８－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｃ〕キノリン－１－イル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブター－２－エノイル）ピペリジン－２－イル）アセトニトリル；

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

〔００４２〕

式（Ｉ）、またはその薬学的に許容される塩の実施形態では、

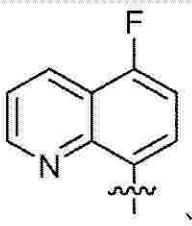
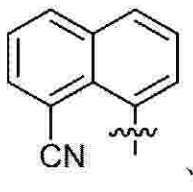
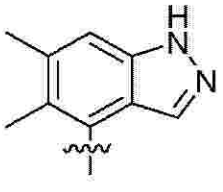
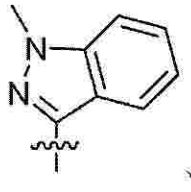
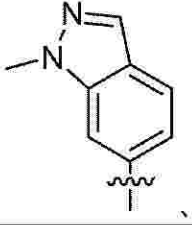
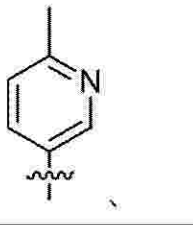
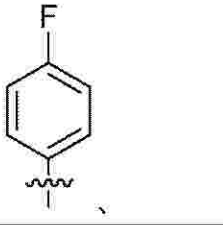
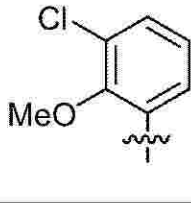
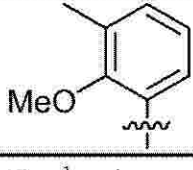
ＹはＮまたはＣＨであり；

R^1 は、Ｃｌ、ＣＨ_３、ＣＨ_２Ｆ、ＣＨＦ_２、及びＣＦ_３から選択され；

Ｃｙ^１は、

〔表１５〕

10

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

20

30

から選択され；

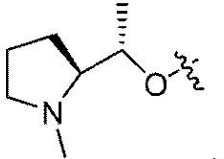
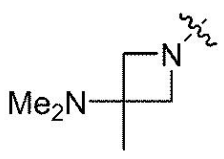
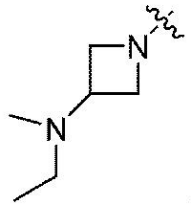
R^2 はＦ及びＣｌから選択され；

R^3 は、

40

50

【表 1 6】

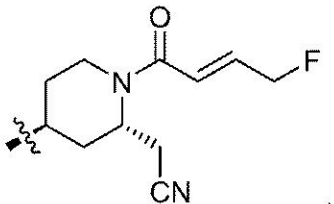
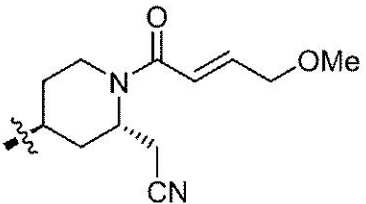
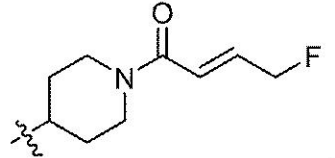
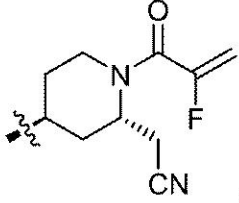
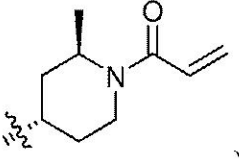
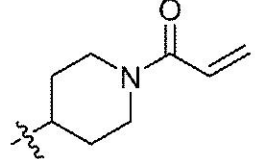
		及び	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

10

から選択され；

C y² は、

【表 1 7】

		
C y ² -a	C y ² -b	C y ² -c
		
C y ² -d	C y ² -e	C y ² -f

20

30

から選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

40

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(トリ

50

フルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

1 - (4 - (6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

8 - (1 - ((2 R, 4 S) - 1 - アクリロイル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (7 - (5, 6 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (6 - フルオロ - 1 - (1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 2 - (シアノメチル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

2 - ((2 S, 4 S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3

10

20

30

40

50

ーメチルアゼチジン-1-イル)-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

2-((2S,4S)-4-(6,8-ジクロロ-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；及び

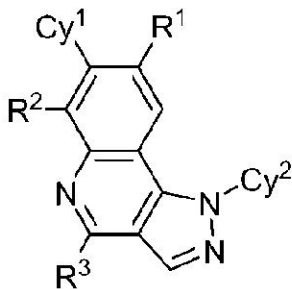
2-((2S,4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]キノリン-1-イル)-1-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル)ピペリジン-2-イル)アセトニトリル；

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0044】

いくつかの実施形態では、KRAS阻害剤は式(II)の化合物：

【化17】



II

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 は、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 から選択され；

Cy^1 は、

【表18】

		及び	
Cy^1-a	Cy^1-b		Cy^1-c

から選択され；

R^2 はF及びClから選択され；

R^3 は、

10

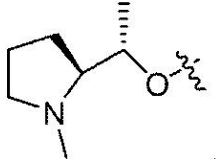
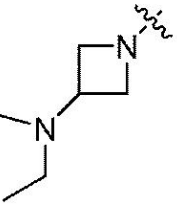
20

30

40

50

【表 19】

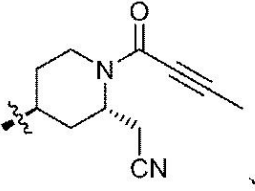
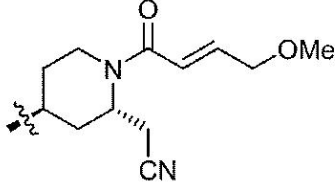
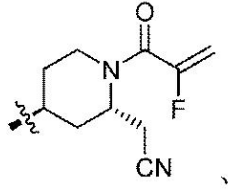
	及び	
R ³ -a		R ³ -b

10

から選択され；

Cy²は、

【表 20】

		
Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c

20

から選択され；

但し、式 (I I) の化合物は、

30

40

50

【表 2 1】

8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、	
8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 1 ナフトニトリル、	10
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、	
2- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、及び	20
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン 1-イル) 1 ((E) 4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	

以外である) である。

30

【0045】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、
1- (1- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -2- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

40

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

2- ((2 S, 4 S) -4- (8-クロロ-7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

8- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

50

－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ブタ－２－イノイル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

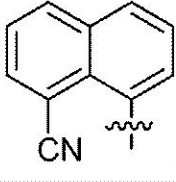
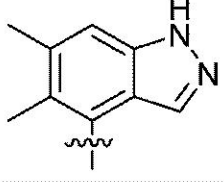
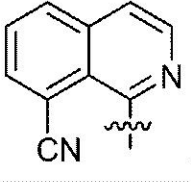
【００４６】

式（ⅠⅠ）、またはその薬学的に許容される塩の実施形態では、

R^1 は、 Cl 、 CH_2F 、 CHF_2 、及び CF_3 から選択され；

Cy^1 は、

【表２２】

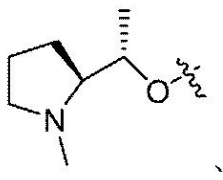
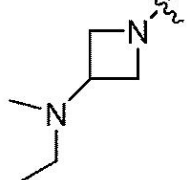
		及び	
Cy^1-a	Cy^1-b		Cy^1-c

から選択され；

R^2 は F 及び Cl から選択され；

R^3 は、

【表２３】

	及び	
R^3-a		R^3-b

から選択され；

Cy^2 は、

10

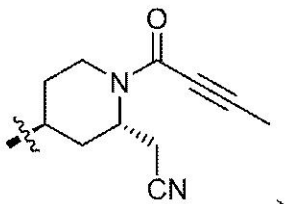
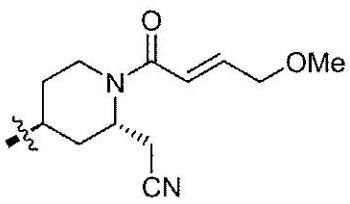
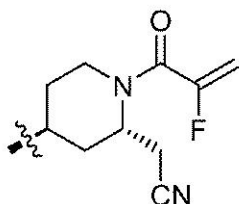
20

30

40

50

【表 2 4】

		
Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c

10

から選択される。

【0047】

別の実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、

1- (1- ((2S, 4S) -1- (ブタ-2-イノイル) -2- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

20

1- (8-クロロ-1- ((2S, 4S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

1- (8-クロロ-1- ((2S, 4S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

2- ((2S, 4S) -4- (8-クロロ-7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

30

8- (8-クロロ-1- ((2S, 4S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル；及び

8- (8-クロロ-1- ((2S, 4S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル；

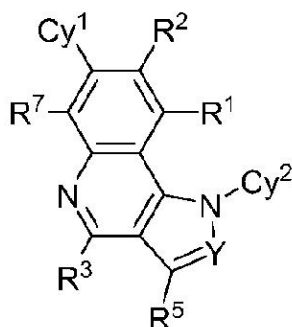
40

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0048】

いくつかの実施形態では、KRAS阻害剤は式 (I I I) の化合物：

【化 18】



10

I I I

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a1} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；
 R^2 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキルフェニル、5～6 員のヘテロアリール、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

20

Cy^1 は、 C_{3-10} シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び 6～10 員のヘテロアリールから選択され；4～10 員のヘテロシクロアルキル及び 6～10 員のヘテロアリールは、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と 1、2、3、または 4 つの、N、O、及び S から独立して選択される環形成ヘテロ原子を有し；6～10 員のヘテロアリール及び 4～10 員のヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し； C_{3-10} シクロアルキル、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び 6～10 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 の置換基によって置換されており；

30

R^3 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び 5～6 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されており；

40

R^5 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ

50

任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており； R^6 は、H、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_3-6 シクロアルキル- C_1-3 アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_1-3 アルキレン、フェニル- C_1-3 アルキレン、5～6員のヘテロアリール- C_1-3 アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；から選択され；前記 C_1-3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_3-6 シクロアルキル- C_1-3 アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_1-3 アルキレン、フェニル- C_1-3 アルキレン、及び5～6員のヘテロアリール- C_1-3 アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

R^7 は、H、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され；前記 C_1-3 アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており； Cy^2 は、

【表25】

	及び	
Cy^2-a		Cy^2-b

(n は、0、1、または2である)から選択され；

それぞれの R^{10} は、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{20} は独立して、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され；

それぞれの R^{30} は独立して、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され；前記 C_1-3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{31} は、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{33} は独立して C_1-3 アルキル、 C_1-3 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4員のヘテロシクロアルキル、6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され；前記 C_1-3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、4員のヘテロシクロアルキル、6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される1または2の置換基に

よって置換されており；

それぞれの R^{60} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{61} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a2} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；

または同じN原子に結合した R^{c3} と R^{d3} とがそれらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

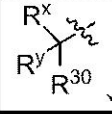
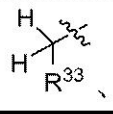
R^{j3} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；

または同じN原子に結合した R^{c3} と R^{j3} とがそれらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{f3} は、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されているか；または

R^{f3} は、

【表26】

	及び	
$R^{f3}-a$		$R^{f3}-b$

(R^x は、Hまたは C_{1-2} アルキルであり、 R^y は、 C_{1-2} アルキルであるか；

または R^x と R^y は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、3員または4員のシクロアルキル基を形成する) から選択され；

R^{a5} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

R^{a7} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a20} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、及び5～6員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されているか；

または同じN原子に結合した任意の R^{c60} と R^{d60} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、任意選択で R^{61} から独立して選択される1または2の置換基で置換されている4員、5員、または6員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

それぞれの R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^g は独立して、D、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択され；

但し、式 (III) の化合物は、

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) -8- (2-シアノエチル) -4-エトキシ-6-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-2-イル) -N, N-ジメチルプロパンアミド以外である) である。

【0049】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は：

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) -7- (7-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -6-フルオロ-2-メチル-4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル；

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) -7- (5, 7-ジフルオロ-1H-インドール-3-イル) -6-フルオロ-2-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル；

3- (1- ((1R, 4R, 5S) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-5-イル) -6-フルオロ-7- (6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-3-イル) -2-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピロロ [3, 2-c] キノリン-8-イル) プロパンニトリル；

3- (2- (3- (アゼチジン-1-イル) -3-オキソプロピル) -1- ((1R,

4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

3 - ((1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン;

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 8 - ジメチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

10

1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - カルボニトリル;

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

20

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

30

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド;

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - メチル - 2 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

50

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 2 - ((4 - イソプロピル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - (1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

10

3 - (1 - ((エンド) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7, 8 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

20

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (6, 7 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

30

1 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリル ;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

50

- (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキサミド ;
- メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
- メチル (1 S, 3 R, 5 S) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート ;
- 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (5 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロインドリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;
- メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
- メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
- 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;
- 8 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル ;
- 5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド ;
- 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;
- 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;
- メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレ-

ト；

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート；

エチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート；

10

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチル - d 3) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

20

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド；

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

30

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

メチル (1 R, 3 R, 5 R) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート；

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロ

50

パンニトリル；

メチル (2 R, 4 S) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 4 - フルオリピロリジン - 1 - カルボキシレート；

メチル (2 R, 5 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート；

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート；

4 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2 H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド；

メチル ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) カルバメート；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド；

(2 S) - N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) シクロプロパンスルホンアミド；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド；

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル)

10

20

30

40

50

－6－フルオロ－4－（1－ヒドロキシエチル）－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン
－2－イル）エチル）－1－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド；

3－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－7－（2, 3－ジクロロフェニル）－6－フルオロ－4－（1－ヒドロキシエチル）
－2－（（1R, 3R, 5R）－2－（1－メチルシクロプロパン－1－カルボニル）
－2－アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－3－イル）－1H－ピロロ [3, 2-c]
キノリン－8－イル）プロパンニトリル；

3－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－7－（2, 3－ジクロロフェニル）－6－フルオロ－2－（（1R, 3R, 5R）
－2－（1－フルオロシクロプロパン－1－カルボニル）－2－アザビシクロ [3. 1.
0] ヘキサン－3－イル）－4－（1－ヒドロキシエチル）－1H－ピロロ [3, 2-c]
] キノリン－8－イル）プロパンニトリル；

3－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－7－（2, 3－ジクロロフェニル）－6－フルオロ－2－（（1R, 3R, 5R）
－2－（1－フルオロシクロプロパン－1－カルボニル）－2－アザビシクロ [3. 1.
0] ヘキサン－3－イル）－4－メチル－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－8－イル）
プロパンニトリル；

N－（（1R）－1－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1]
ヘキサン－5－イル）－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）
－6－フルオロ－4－（1－ヒドロキシエチル）－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン
－2－イル）エチル）－1－フルオロシクロプロパン－1－カルボキサミド；

N－（（1R）－1－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1]
ヘキサン－5－イル）－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）
－6－フルオロ－4－（1－ヒドロキシエチル）－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン
－2－イル）エチル）－1－フルオロシクロブタン－1－カルボキサミド；

3－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－7－（3－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（1－（2, 6－ジメチル－3－
オキソ－2, 3－ジヒドロピリダジン－4－イル）エチル）－6－フルオロ－4－メチル
－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－8－イル）プロパンニトリル；

N－（（1R）－1－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1]
ヘキサン－5－イル）－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）
－6－フルオロ－4－メチル－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－2－イル）エチル
）ピリミジン－4－カルボキサミド；

N－（（1R）－1－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1]
ヘキサン－5－イル）－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）
－6－フルオロ－4－メチル－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－2－イル）エチル
）ピリダジン－3－カルボキサミド；

N－（（1R）－1－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1]
ヘキサン－5－イル）－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）
－6－フルオロ－4－メチル－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－2－イル）エチル
）－3, 3－ジフルオロアゼチジン－1－カルボキサミド；

3－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－7－（2, 3－ジクロロフェニル）－6－フルオロ－4－メチル－2－（（R）－
1－（（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）アミノ）エチル）－1H－ピロロ [3,
2-c] キノリン－8－イル）プロパンニトリル；

5－（1－（（1R, 4R, 5S）－2－アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン－5－イル）
－8－（2－シアノエチル）－7－（2, 3－ジクロロフェニル）－6－フルオロ－
2－（（R）－1－（1－フルオロシクロプロパン－1－カルボニル）ピロリジン－2－
イル）－1H－ピロロ [3, 2-c] キノリン－4－イル）－N, N－ジメチルピコリン
アミド；

10

20

30

40

50

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0050】

いくつかの実施形態では、式 (III) の化合物は：

3 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；
4 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N, 1 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド；

10

3 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；及び

20

8 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0051】

式 (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の実施形態では、

30

Y は、N または CR⁶ であり、

R¹ は、H であり；

R² は、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、ハロ、CN、及び -CH₂CH₂CN から選択され；

Cy¹ は、C₆₋₁₀ アリール及び 6 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され；6 ~ 10 員のヘテロアリールは、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と 1 つの独立して N 及び S から選択される環形成ヘテロ原子とを有し、C₆₋₁₀ アリール及び 6 ~ 10 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R¹⁰ から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されており；

R³ は、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び OR^{f3} から選択され；前記 C₁₋₃ アルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R³⁰ から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

40

R⁵ は、H であり；

R⁶ は、H、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C₁₋₃ アルキル及び 5 ~ 6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、R⁶⁰ から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

R⁷ は、ハロであり；

Cy² は、

50

【表 2 7】

	及び	
Cy ² -a		Cy ² -b

10

から選択され；

それぞれの R¹⁰ は独立して、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、ハロ、CN、及び OR^{a10} から選択され；

それぞれの R³⁰ は独立して、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、ハロ、及び NR^{c30} R^{d30} から選択され；前記 C₁₋₃ アルキル及び 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それぞれ任意選択で、R³¹ から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

20

それぞれの R³¹ は独立して、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、ハロ、及び NR^{c31} R^{d31} から選択され；

R³³ は、C₂₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、及び CN から選択され；前記 C₂₋₃ アルキル、4 員ヘテロシクロアルキル、及び 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ任意選択で、R³¹ から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R⁶⁰ は独立して、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、ハロ、及び C(O)NR^{c60} R^{d60} から選択され；前記 C₁₋₃ アルキル及び 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それぞれ任意選択で、R⁶¹ から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

30

それぞれの R⁶¹ は独立して、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ ハロアルキル、及びハロから選択され；

R^{f3} は C₁₋₃ ハロアルキルであるか；または

R^{f3} は、

【表 2 8】

	及び	
R ^{f3} -a		R ^{f3} -b

40

(R^x は、H または C₁₋₂ アルキルであり、R^y は、C₁₋₂ アルキルである) から選択され；

それぞれの R^{a10} は、H、C₁₋₃ アルキル、及び C₁₋₃ ハロアルキルから独立して選択され、

R^{b20} は、C₁₋₃ アルキル、及び C₁₋₃ ハロアルキルから選択され；

50

それぞれの R^{c30} 及び R^{d30} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{c31} 及び R^{d31} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{c60} 及び R^{d60} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、及び 4～6 員のヘテロシクロアルキルから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、及び 4～6 員のヘテロシクロアルキルは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した任意の R^{c60} と R^{d60} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基で置換されている 4 員または 5 員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、ソトラシブ、アダグラシブ、化合物 2、化合物 3、及び化合物 4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、ソトラシブ、化合物 2、化合物 3、及び化合物 4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 3 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 4 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は KRAS G12C 阻害剤である。

20

【0053】

いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、ソトラシブ、アダグラシブ、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、ソトラシブ、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 5 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 6 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は、化合物 7 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、KRAS 阻害剤は KRAS G12D 阻害剤である。

30

【0054】

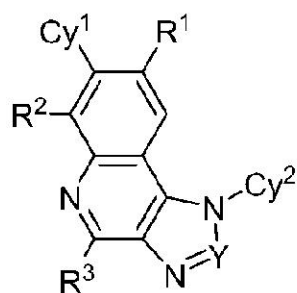
本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) KRAS 阻害剤とを投与することを含み、KRAS 阻害剤は、式 (I) の化合物：

40

【化 1 9】



I

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Y は N または CH であり；

R¹ は、Cl、CH₃、CH₂F、CHF₂、及び CF₃ から選択され；

Cy¹ は、

【表 2 9】

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

から選択され；

R² は F 及び Cl から選択され；

R³ は、

10

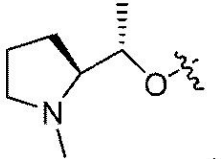
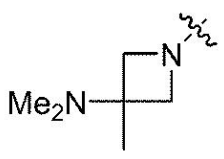
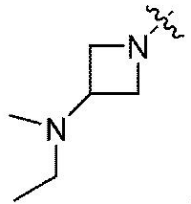
20

30

40

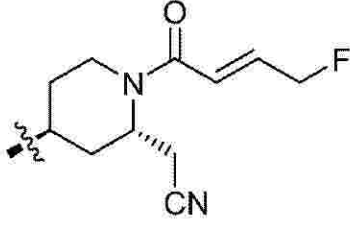
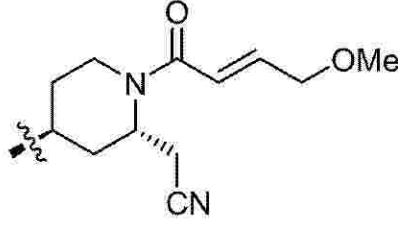
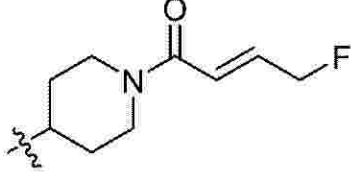
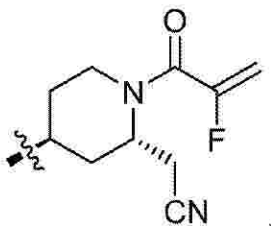
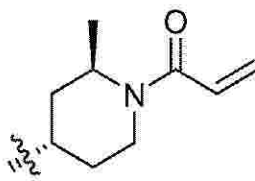
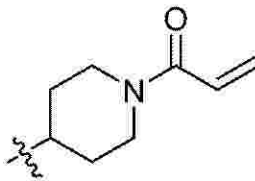
50

【表 3 0】

		及び	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

10

から選択され；
 Cy²は、
 【表 3 1】

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

20

30

から選択され、
 但し、式 (I) の化合物は、

40

50

【表 3 2】

2-((2S, 4S)-4-(7-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル及び	
2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	10

以外である) である方法である。

【0055】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

20

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(7-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

30

2-((2S, 4S)-4-(6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-フルオロブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

1-(4-(6-フルオロ-7-(5-フルオロキノリン-8-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-8-(トリフルオロメチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン；

40

2-((2S, 4S)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルアゼチジン-1-イル)-7-(2, 3-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-8-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル)-1-((E)-4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

2-((2S, 4S)-4-(6-フルオロ-8-メチル-7-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-4-((S)-1-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-c] キノリン-1-イル

50

) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

10

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

20

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (1 - ((2R, 4S) - 1 - アクリロイル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

30

2 - ((2S, 4S) - 4 - (7 - (5, 6 - ジメチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

8 - (6 - フルオロ - 1 - (1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

8 - (1 - ((2S, 4S) - 2 - (シアノメチル) - 1 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル;

40

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル;

2 - ((2S, 4S) - 4 - (6, 8 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - フルオロブタ - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル; 及び

50

2 - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (5 - フルオロキノリン - 8 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - c] キノリン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - メトキシブター - 2 - エノイル) ピペリジン - 2 - イル) アセトニトリル ;

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 5 6 】

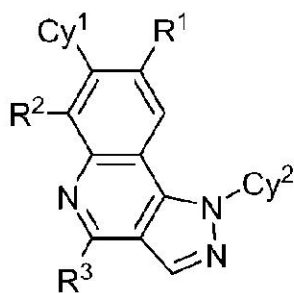
本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(i i) K R A S 阻害剤とを投与することを含み、K R A S 阻害剤は、式 (I I) の化合物 :

10

【 化 2 0 】



20

I I

またはその薬学的に許容される塩 (式中、

R¹ は、C l、C H₃、C H₂ F、C H F₂、及び C F₃ から選択され ;

C y¹ は、

【 表 3 3 】

30

		及び	
C y ¹ - a	C y ¹ - b		C y ¹ - c

40

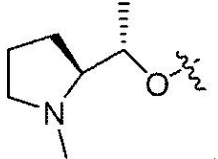
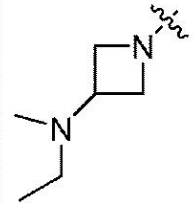
から選択され ;

R² は F 及び C l から選択され ;

R³ は、

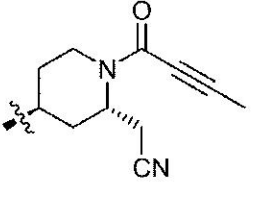
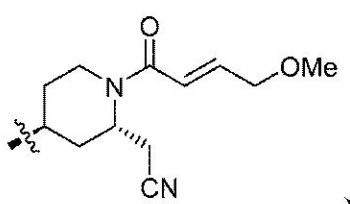
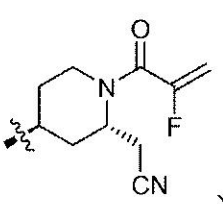
50

【表 3 4】

	及び	
R ³ -a		R ³ -b

10

から選択され；
 C y ² は、
 【表 3 5】

		、及び	
C y ² -a	C y ² -b		C y ² -c

20

から選択され、
 但し、式 (I I) の化合物は、

30

40

50

【表 3 6】

8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) -1-ナフトニトリル、	
8- (1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) 1 ナフトニトリル、	10
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、	
2- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル、及び	20
2- ((2 S, 4 S) -4- (7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -6-フルオロ-8-メチル-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) 1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン 1-イル) 1 ((E) 4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル	

以外である) である方法である。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、
1- (1- ((2 S, 4 S) -1- (ブタ-2-イノイル) -2- (シアノメチル) ピペリジン-4-イル) -8-クロロ-6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

40

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- ((E) -4-メトキシブタ-2-エノイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

1- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

2- ((2 S, 4 S) -4- (8-クロロ-7- (5, 6-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (エチル (メチル) アミノ) アゼチジン-1-イル) -6-フルオロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-1-イル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-2-イル) アセトニトリル；

8- (8-クロロ-1- ((2 S, 4 S) -2- (シアノメチル) -1- (2-フルオロアクリロイル) ピペリジン-4-イル) -6-フルオロ-4- ((S) -1- ((S) -1-メチルピロリジン-2-イル) エトキシ) -1H-ピラゾロ [4, 3-c] キノリン-7-イル) イソキノリン-8-カルボニトリル；

50

－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

８－（８－クロロ－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（シアノメチル）－１－（（Ｅ）－４－メトキシブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；及び

８－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ブタ－２－イノイル）－２－（シアノメチル）ピペリジン－４－イル）－６－フルオロ－８－メチル－４－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕キノリン－７－イル）－１－ナフトニトリル；

またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

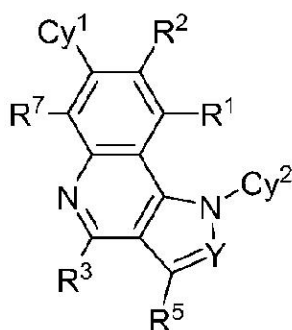
【００５８】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

（ｉ） ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

（ｉｉ） ＫＲＡＳ阻害剤とを投与することを含み、ＫＲＡＳ阻害剤は、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化２１】



ＩＩＩ

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Ｙは、ＮまたはＣＲ^６であり、

Ｒ^１は、Ｈ、Ｃ_１－３アルキル、Ｃ_１－３ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、Ｄ、ＣＮ、及びＯＲ^{ａ １}から選択され；前記Ｃ_１－３アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、Ｒ^ｇから独立して選択される１または２の置換基によって置換されており；Ｒ^２は、Ｈ、Ｃ_１－３アルキル、Ｃ_１－３ハロアルキル、４～６員のヘテロシクロアルキル、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル－Ｃ_１－３アルキレン、フェニル－Ｃ_１－３アルキレン、５～６員のヘテロアリール－Ｃ_１－３アルキレン、ハロ、Ｄ、ＣＮ、及びＯＲ^{ａ ２}から選択され；前記Ｃ_１－３アルキル、４～６員のヘテロシクロアルキルフェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル－Ｃ_１－３アルキレン、フェニル－Ｃ_１－３アルキレン、５～６員のヘテロアリール－Ｃ_１－３アルキレンは、それぞれ任意選択で、Ｒ^ｇから独立して選択される１または２の置換基によって置換されており；

Ｃ_ｙ^１は、Ｃ_３－１０シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクロアルキル、Ｃ_６－１０アリール、及び６～１０員のヘテロアリールから選択され；４～１０員のヘテロシクロアルキル及び６～１０員のヘテロアリールは、それぞれ少なくとも１つの環形成炭素原子と１、２、３、または４つの、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される環形成ヘテロ原子を有し；６～１０員のヘテロアリール及び４～１０員のヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択でオキソによって置換されてカルボニル基を形成し；Ｃ_３－１０シクロア

ルキル、4～10員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び6～10員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4の置換基によって置換されており；

R^3 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{f3} 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{j3}$ 、及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される1、2、または3の置換基によって置換されており；

R^5 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a5} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

R^6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～9員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、4～6員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキレン、フェニル- C_{1-3} アルキレン、及び5～6員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキレンは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；

R^7 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、ハロ、D、CN、及び OR^{a7} から選択され；前記 C_{1-3} アルキル及びシクロプロピルは、それぞれ任意選択で、 R^g から独立して選択される1または2の置換基によって置換されており；
 Cy^2 は、

【表37】

	及び	
Cy^2-a		Cy^2-b

(n は、0、1、または2である)から選択され；

それぞれの R^{10} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $S(O)_2R^{b10}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{20} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a20} から選択され；

それぞれの R^{30} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)R^{b30}$ 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、 $C(O)OR^{a30}$ 、 $NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $S(O)_2R^{b30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{31} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a31} 、 $C(O)R^{b31}$ 、 $C(O)NR^{c31}R^{d31}$ 、 $C(O)OR^{a31}$ 、 $NR^{c31}R^{d31}$ 、及び $S(O)_2R^{b31}$ から独立して選択され；

それぞれの R^{33} は独立して C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a30} 、 $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ 、及び $NR^{c30}R^{d30}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{31} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{60} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、5～6 員のヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^{a60} 、 $C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}C(O)R^{b60}$ 、 $C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$ 、 $NR^{c60}R^{d60}$ 、 $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ 、及び $S(O)_2R^{b60}$ から選択され；前記 C_{1-3} アルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

それぞれの R^{61} は独立して、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a61} 、及び $NR^{c61}R^{d61}$ から選択され；

R^{a1} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a2} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

それぞれの R^{b3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した R^{c3} と R^{d3} とがそれらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{j3} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した R^{c3} と R^{j3} とがそれらが結合している N 原子と一緒にあって、任意選択で R^{30} から独立して選択される 1、2、または 3 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{f3} は、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{30} から独立して選択される 1、2、ま

10

20

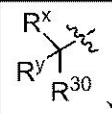
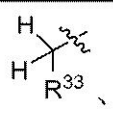
30

40

50

たは 3 の置換基によって置換されているか；または
 R^{f3} は、

【表 38】

	及び	
$R^{f3}-a$		$R^{f3}-b$

10

(R^x は、H または C_{1-2} アルキルであり、 R^y は、 C_{1-2} アルキルであるか；または
 R^x と R^y は、それらが結合している C 原子と一緒に、3 員または 4 員のシクロアルキル基を形成する) から選択され；

R^{a5} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{60} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されており；

20

R^{a7} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a10} 、 R^{b10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a20} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され、

R^{b20} は、 NH_2 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され；

それぞれの R^{a30} 、 R^{b30} 、 R^{c30} 、及び R^{d30} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

30

それぞれの R^{a31} 、 R^{b31} 、 R^{c31} 、及び R^{d31} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^{a60} 、 R^{b60} 、 R^{c60} 、及び R^{d60} は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、4～6 員のヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員のヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、 R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基によって置換されているか；

または同じ N 原子に結合した任意の R^{c60} と R^{d60} は、それらが結合している N 原子と一緒に、任意選択で R^{61} から独立して選択される 1 または 2 の置換基で置換されている 4 員、5 員、または 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

40

それぞれの R^{a61} 、 R^{c61} 、及び R^{d61} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから独立して選択され；

それぞれの R^g は独立して、D、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択され；

但し、式 (III) の化合物は、

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N -

50

ジメチルプロパンアミド以外である) である方法である。

【0059】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物は：

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7 - クロロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

10

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (6 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

20

3 - ((1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン；

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 2, 8 - ジメチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - (8 - シアノナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 8 - カルボニトリル；

30

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

3 - (7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル；

8 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル；

50

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルプロパンアミド ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - メチル - 2 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 2 - ((4 - イソプロピル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((3 - オキソモルホリノ) メチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - (1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((エンド) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (7, 8 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (2 - (3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (6, 7 - ジフルオロナフタレン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

1 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) イソキノリン - 8 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

8 - (1 - ((2 S, 4 S) - 1 - アセチル - 2 - (シアノメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 7 - イル) - 1 - ナフトニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

10

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

(2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - N, N - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキサミド ;

20

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

メチル (1 S, 3 R, 5 S) - 3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシレート ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (5 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロインドリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

30

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 4 - (6 - (ジメチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

メチル (2 R) - 2 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

40

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (シクロプロパンカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

8 - (2 - ((R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) - 1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル ;

5 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 7 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - カルボニトリル ;

50

ル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フル
 オロ - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1 H -
 ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド;

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒ
 ドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソ
 ピラジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イ
 ル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラ
 ジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (2 - オキソピラジン - 1 (2H) - イル) エチ
 ル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

10

メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1]
 ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル)
 - 6 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル
) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレ
 ト;

メチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1]
 ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル)
 - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル
) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレ
 ト;

20

エチル (2R) - 2 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1]
 ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル)
 - 6 - フルオロ - 4 - (6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル
) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレ
 ト;

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロア
 ゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (メチル - d
 3) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

30

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - ((R) - 1 - (3, 3 - ジフルオロア
 ゼチジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3
 , 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (5 - メチルピラ
 ジン - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロ
 ロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル;

5 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 -
 イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソモルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2
 - c] キノリン - 4 - イル) - N - メチルピコリンアミド;

40

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (6 - (2 - ヒ
 ドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((R) - 1 - (3 - オキソ
 モルホリノ) エチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニ
 トリル;

3 - (1 - ((1R, 4R, 5S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イ
 ル) - 6 - フルオロ - 7 - (7 - フルオロナフタレン - 1 - イル) - 4 - (5 - メチルピ

50

ラジン-2-イル)-2-((R)-1-(3-オキソモルホリノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

メチル(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-2-((1R,3R,5R)-2-(シクロプロパンカルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

メチル(2R,4S)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-4-フルオリピロリジン-1-カルボキシレート;

メチル(2R,5R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシレート;

メチル(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-3-クロロ-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート;

4-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(2-オキソピラジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

メチル((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)カルバメート;

N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド;

N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド;

(2S)-N-((1R)-1-(1-((1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロ

10

20

30

40

50

ロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - ((1 R, 3 R, 5 R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - 1 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - 1 - フルオロシクロブタン - 1 - カルボキサミド ;

3 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 7 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (1 - (2, 6 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 8 - イル) プロパンニトリル ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 5 - イル) - 8 - (2 - シアノエチル) - 7 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] キノリン - 2 - イル) エチル) - ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((1 R) - 1 - (1 - ((1 R, 4 R, 5 S) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1]

10

20

30

40

50

ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-(1R)-1-(1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)エチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボキサミド;

3-(1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-メチル-2-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

5-(1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-2-((R)-1-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-4-イル)-N,N-ジメチルピコリンアミド;及び

メチル(2R)-2-(1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-2,3-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート;

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0060】

いくつかの実施形態では、式(III)の化合物は:

3-(2-((R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)-1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-((S)-1-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;

4-(1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-8-(2-シアノエチル)-6-フルオロ-7-(7-フルオロナフタレン-1-イル)-4-((S)-1-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-2-イル)-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド;

3-(2-((R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)-1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-3-クロロ-7-(2,3-ジクロロフェニル)-6-フルオロ-4-((S)-1-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-8-イル)プロパンニトリル;及び

8-(2-((R)-1-アセチルピロリジン-2-イル)-1-(1R,4R,5S)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-5-イル)-6-フルオロ-8-メチル-4-((S)-1-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]キノリン-7-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル、

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0061】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されるFGFR1阻害剤と;

(ii) ソトラシブ、アダグラシブ、化合物2、化合物3、及び化合物4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択されるKRAS阻害剤と、を投与することを含む、方

法である。

【0062】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される F G F R 1 阻害剤と；

(ii) ソトラシブ、化合物 2、化合物 3、及び化合物 4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0063】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される F G F R 1 阻害剤と；

(ii) ソトラシブ、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0064】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、フチバチニブ、エルダフィチニブ、及びインフィグラチニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される F G F R 1 阻害剤と；

(ii) 化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0065】

いくつかの実施形態では、F G F R 1 阻害剤は、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、F G F R 1 阻害剤は、フチバチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、F G F R 1 阻害剤は、エルダフィチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、F G F R 1 阻害剤は、インフィグラチニブまたはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 3 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 4 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 5 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 6 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 7 またはその薬学的に許容される塩である。

【0067】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) ソトラシブ、アダグラシブ、化合物 2、化合物 3、及び化合物 4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0068】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) ソトラシブ、アダグラシブ、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0069】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

- (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、
(ii) 化合物 5、化合物 6、及び化合物 7、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0070】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

- (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、
(ii) ソトラシブ、化合物 2、化合物 3、及び化合物 4、またはそれらの薬学的に許容される塩から選択される K R A S 阻害剤と、を投与することを含む、方法である。

【0071】

いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 3 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 4 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 5 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 6 またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、K R A S 阻害剤は、化合物 7 またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0072】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

- (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、
(ii) ソトラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、

を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0073】

本明細書で提供されるのは、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

- (i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、
(ii) アダグラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、

を投与することを含む、方法を提供する。

【0074】

インビボ研究では、F G F R 1 阻害剤、すなわちペミガチニブと、K R A S 阻害剤すなわちソトラシブとの組み合わせが、特定の投与量で肺癌の治療に相乗効果を有することが実証されている（例えば、実施例 E 及び F を参照されたい）。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、患者に同時に投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、患者に逐次的に投与される。

【0076】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とアダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、患者に同時に投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩とアダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とが、患者に逐次的に投与される。

40

【0077】

ペミガチニブ及びその薬学的に許容される塩は、種々の方法によって、対象、例えばそれを必要とする対象、例えばヒト対象に投与することができる。多くの用途では、投与経路は経口である。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩は、医薬組成物として投与される。

【0078】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、1 日 1 回投与される。

50

【0079】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約50mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約20mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約15mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約10mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約5mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約5mg～約20mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約5mg～約10mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約10mg～約15mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約10mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約2mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約4.5mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約9mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約13.5mgの1日用量で投与される。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約20mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約15mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約10mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約9mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約8mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約7mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約6mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約5mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約4mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約3mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約2mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg以下の1日用量で投与される。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mg～約10mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mg～約5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約2mg、約4.5mg、約9mg、約13.5mg、または約18mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約2mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約4.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約9mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約13.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約18mgのペミガチニブを含む。

30

【0082】

ソトラシブ及びその薬学的に許容される塩は、種々の方法によって、対象、例えばそれを必要とする対象、例えばヒト対象に投与することができる。多くの用途では、投与経路は経口である。いくつかの実施形態では、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩は、医薬組成物として投与される。

40

【0083】

いくつかの実施形態では、ソトラシブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、1日1回投与される。

【0084】

いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約10mg～約2000mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約10mg～約1500mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約50mg～約1000m

50

g の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 50 mg ～ 約 300 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 100 mg ～ 約 200 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 100 mg ～ 約 150 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 110 mg ～ 約 140 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 120 mg ～ 約 135 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 133 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 120 mg の 1 日用量で投与される。

【0085】

いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 2000 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 1200 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 1080 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 960 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 840 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 720 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 600 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 500 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 480 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 360 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 240 mg 以下の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ソトラシブは、約 120 mg 以下の 1 日用量で投与される。

【0086】

いくつかの実施形態では、ソトラシブは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は約 50 mg ～ 約 1000 mg のソトラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約 50 mg ～ 約 150 mg のソトラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約 60 mg、約 120 mg、約 240 mg、約 360 mg、または約 480 mg のソトラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約 60 mg のソトラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約 120 mg のソトラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約 240 mg のソトラシブを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約 2 mg 及び 120 mg の 1 日用量で同時に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約 2 mg 及び 120 mg の 1 日用量で逐次的に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、ソトラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ錠剤の形態で投与される。

【0088】

アダグラシブ及びその薬学的に許容される塩は、種々の方法によって、対象、例えばそれを必要とする対象、例えばヒト対象に投与することができる。多くの用途では、投与経路は経口である。いくつかの実施形態では、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩は、医薬組成物として投与される。

【0089】

いくつかの実施形態では、アダグラシブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、1 日 1 回投与される。

【0090】

いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約 10 mg ～ 約 2000 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約 10 mg ～ 約 1500 mg の 1 日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約 50 mg ～ 約 15

00mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約100mg～約1500mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約500mg～約500mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1000mg～約1500mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約50mg～約1200mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約50mg～約1000mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約50mg～約800mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約100mg～約800mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約200mg～約800mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約500mg～約700mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約50mg～約300mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約100mg～約200mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約100mg～約300mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約150mg～約200mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約150mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約300mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約450mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約600mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約750mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約900mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1050mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1200mgの1日用量で投与される。

10

20

30

40

50

【0091】

いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約2000mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1500mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1350mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1200mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約1050mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約900mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約750mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約600mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約450mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約300mg以下の1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、アダグラシブは、約150mg以下の1日用量で投与される。

【0092】

いくつかの実施形態では、アダグラシブは、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は約50mg～約1200mgのアダグラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約50mg～約200mgのアダグラシブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約150mg、約300mg、約450mg、または約600mgのアダグラシブを含む。

【0093】

いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約2mg及び150mgの1日用量で同時に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約2mg及び300mgの1日用量で同時に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約2mg及び450mgの1日用量で同時に経口投与される。いくつかの実

施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約 2 mg 及び 600 mg の 1 日用量で同時に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ約 2 mg 及び 1200 mg の 1 日用量で逐次的に経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブまたはその薬学的に許容される塩と、アダグラシブまたはその薬学的に許容される塩とは、それぞれ錠剤の形態で投与される。

【0094】

使用方法

G12C、G12D 及び G12V の変異を有する KRAS が関与するがんの種類としては、癌腫（例えば、膵臓、結腸直腸、肺（すなわち、非小細胞肺）、卵巣、膀胱、胃、食道、乳房、頭頸部、子宮頸部、皮膚、甲状腺）；造血器悪性腫瘍（例えば、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、及び骨髄増殖性腫瘍）、ならびにその他の腫瘍（例えば、神経膠芽腫、肉腫）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

本明細書に開示された方法は、がんの治療に有用である。

【0096】

いくつかの実施形態では、がんは 1 つ以上の KRAS 変異を含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上の KRAS 変異は、G12C、G12D、C12V 及びそれらの組み合わせから選択される変異を含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上の KRAS 変異は G12C 変異である。いくつかの実施形態では、がんは、高い FGFR1 発現をさらに含む。いくつかの実施形態では、がんは MAPK シグナル伝達経路の変化に関与している。いくつかの実施形態では、がんは KRAS 経路の調節異常に関与している。いくつかの実施形態では、がんは FGFR 経路の調節異常に関与している。いくつかの実施形態では、がんは、間葉様細胞を含む。

【0097】

いくつかの実施形態では、がんは、癌腫、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膀胱癌、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌、子宮頸癌、皮膚癌、甲状腺癌、造血器悪性腫瘍、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍、腫瘍、神経膠芽腫、及び肉腫から選択される。

【0098】

いくつかの実施形態では、がんは、肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣癌である。

【0099】

いくつかの実施形態では、がんは、膀胱癌、乳癌（例えば、ホルモン R 陽性、トリプルネガティブ）、子宮頸癌、結腸直腸癌、小腸の癌、結腸癌、直腸癌、肛門の癌、子宮内膜癌、胃癌（例えば、胃腸間質性腫瘍）、頭頸部癌（例えば、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭、唇、口の癌、頭頸部扁平上皮癌）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、尿路上皮癌、肉腫、ウィルムス腫瘍）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、胆管細胞癌、肝血管肉腫、肝芽細胞腫）、肺癌（例えば、腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌、小細胞及び非小細胞癌、気管支癌、気管支腺腫、胸膜肺芽細胞腫）、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、子宮癌、外陰部癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌（例えば、外分泌性膵臓癌）、胃癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、神経内分泌癌（例えば、褐色細胞腫、メルケル細胞癌、神経内分泌癌）、皮膚癌（例えば、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌）、または脳腫瘍（例えば、星状細胞腫、髓芽細胞腫、上衣腫、神経外分泌腫瘍、松果体腫瘍）である。

【0100】

いくつかの実施形態では、がんは、白血病またはリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍などの造血器悪性腫瘍

10

20

30

40

50

(例えば、8 p 1 1 骨髄増殖性症候群、多発性赤血球血症、本態性血小板血症、及び原発性骨髄線維症)、骨髄異形成症候群、慢性好酸球性白血病、ワルデンストレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、急性リンパ芽球性リンパ腫、AIDS 関連リンパ腫、またはパーキットリンパ腫である。

【0101】

特定の実施形態では、本明細書では、それを必要とする患者の骨髄性／リンパ性腫瘍を治療する方法が提供される。特定の実施形態では、骨髄／リンパ系腫瘍は、8 p 1 1 骨髄増殖性症候群である。本明細書で使用される場合、「8 p 1 1 骨髄増殖性症候群」(EMS)という用語は、好酸球増多症及びFGFR1の異常と関連する骨髄性／リンパ性の腫瘍、あるいは、FGFR1再構成を伴う骨髄性／リンパ性腫瘍(MLN)を指すことを意味する。8 P 1 1 骨髄増殖性症候群については、Jackson, Courtney C., et. al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476でレビューされている。特定の実施形態では、骨髄性／リンパ性腫瘍は8 p 1 1 転座を示す。特定の実施形態では、8 p 1 1 転座はFGFR1の活性化と関連している。特定の実施形態では、患者は、骨髄性／リンパ性腫瘍(例えば、8 p 1 1 骨髄増殖性症候群)に対する少なくとも1つの以前の治療に失敗している。いくつかの実施形態では、以前の治療は、外科手術または放射線療法である。いくつかの実施形態では、患者は、肝炎の病歴を有する。いくつかの実施形態では、肝炎は、慢性B型肝炎またはC型肝炎である。いくつかの実施形態では、患者は、肝炎の病歴を有していない。

10

【0102】

特定の実施形態では、がんは膀胱癌(例えば、尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌)である。特定の実施形態では、膀胱癌は膀胱癌の管腔乳頭型サブタイプである。

20

【0103】

特定の実施形態では、がんは神経膠芽腫または肺癌である。

【0104】

特定の実施形態では、肝臓癌は胆管細胞癌(例えば、肝内、肝門部または肝門部周囲、遠位肝外)である。本明細書で使用される場合、胆管細胞癌は、胆管細胞癌または胆管癌と同じである。特定の実施形態では、胆管細胞癌は、進行性または転移性胆管細胞癌である。特定の実施形態では、胆管細胞癌は、外科的に切除不可能である。特定の実施形態では、胆管細胞癌は、肝内である。特定の実施形態では、胆管細胞癌は、遠位肝外である。

30

【0105】

本明細書で提供される方法で治療可能な他のがんとしては、眼の腫瘍、神経膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、平滑筋肉腫、尿路上皮癌(例えば、尿管、尿道、膀胱、尿膜管)、及び骨肉腫が挙げられる。

【0106】

本開示の方法は、転移性がん、特にPD-L1を発現する転移性がんの治療にも有用である。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示の方法を使用して治療可能な疾患及び適応症としては、血液癌、頭頸部癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0108】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、非ホジキンリンパ腫(再発性または難治性NHLを含む)、濾胞性リンパ腫(FL)、ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、骨髄増殖性疾患(例えば、原発性骨髄線維症(PMF)、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET))、骨髄異形成症候群(MDS)、T細胞急性リンパ

50

芽球性白血病（T-A L L）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、有毛細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、及びパーキットリンパ腫が挙げられる。

【0109】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0110】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（N S C L C）、小細胞肺癌、気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨腫性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

10

【0111】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な胃腸癌としては、食道のがん（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃のがん（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓のがん（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸のがん（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸のがん（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸直腸癌、胆管癌（胆管癌）が挙げられる。

【0112】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な泌尿生殖路癌としては、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、腎細胞癌）、膀胱癌及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、尿路上皮癌）、前立腺のがん（腺癌、肉腫）、ならびに精巣のがん（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）の癌が挙げられる。

20

【0113】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な肝臓癌としては、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0114】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫、及び巨細胞腫が挙げられる。

30

【0115】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な神経系癌としては、頭蓋骨の癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜の癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳の癌（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽細胞腫、多形性膠芽腫、希突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、及び脊髄の癌（神経線維腫、髄膜腫、肉腫）、ならびに神経芽腫及びレルミット・デューク病、中枢神経系（C N S）の腫瘍、C N S原発リンパ腫、及び脊椎軸腫瘍が挙げられる。

【0116】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な婦人科癌としては、子宮の癌（子宮内膜癌）、頸部の癌（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣の癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部の癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣の癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管の癌（上皮性悪性腫瘍）が挙げられる。

40

【0117】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ形成異常母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。

50

【0118】

本開示の方法を使用して治療可能な例示的な頭頸部癌としては、膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮細胞癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻腔及び副鼻腔癌、甲状腺及び副甲状腺癌が挙げられる。

【0119】

いくつかの実施形態では、本開示は、肝細胞癌の治療を必要とする患者においてそれを治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、横紋筋肉腫、食道癌、乳癌、または頭頸部癌の治療を必要とする患者においてそれを治療するための方法を提供する。

【0120】

本明細書に記載の方法は、がん、好ましくは固形腫瘍の治療を含む。

【0121】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、皮膚癌、肺癌、リンパ腫、肉腫、膀胱癌、尿管癌、尿道癌、及び尿膜管癌、胃癌、子宮頸癌、肝臓癌、乳癌、腎癌、扁平上皮細胞癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、肛門癌、ならびに高頻度マイクロサテライト不安定性腫瘍（MSI-H）、ミスマッチ修復欠損（dMMR）、及び／またはDNAポリメラーゼεエキソヌクレアーゼドメイン変異陽性疾患を有する腫瘍から選択される。

【0122】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、胆管細胞癌、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、肝細胞癌、メルケル細胞癌、トリプルネガティブ乳癌、腎細胞癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、及び結腸直腸癌から選択される。

【0123】

いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫、頭頸部癌、黒色腫、及び非小細胞肺癌から選択される。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は頭頸部癌である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、非小細胞肺癌である。

【0124】

本明細書で使用される場合、「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及び最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【0125】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、組織、システム、動物、個体、またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められる生物学的応答または薬物応答を誘発する活性化合物または薬学的薬剤の量を指す。

【0126】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、（１）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病態もしくは症状のさらなる進行を阻止すること）、及び（２）疾患を改善すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、状態または症状を逆転すること）、例えば、疾患の重症度を低下させること、のうちの１つ以上を指す。いくつかの実施形態では、「治療すること」または「治療」という用語は、疾患を阻害または寛解することを指す。

【0127】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかの予防またはそれを発症するリスクの低減；例えば、疾患、状態、または障害にかかりやすい素因を有し得るが、疾患、状態、または障害の病状または症候をまだ経験しておらず、示してもいない個体における疾患、状態、または障害を発症するリスクの予防または低減に有用である。

【0128】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「共投与」または「同時投与」という用語は、ペミガチニブと1つ以上の追加の薬物（例えば、ソトラシブ）を同時にまたはほぼ同時に投与することを指す。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬物はアダグラシブである。例えば、ペミガチニブは、1つ以上の追加の薬物と同じ日、1週間以内、または1ヶ月以内に投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の薬物は、ペミガチニブの投与の間に投与される。

【0129】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、がんの治療に適した化合物の投与を指す。例えば、治療とは、がんの治療のためのペミガチニブの投与を指し得る。

【0130】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、別段の定めがない限り、数値または値の範囲に関連して使用されるとき、その値または値の範囲が、当業者によって合理的とみなされる程度まで逸脱する可能性があることを示します。具体的には、この文脈で 사용되는「約」という用語は、数値または値の範囲が、記載された値または値の範囲の5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%変動する可能性があることを示す。

【0131】

本明細書で使用される場合、「がん」及び「癌腫」という用語は同義語である。

【0132】

本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エクスピボ、またはインビボである細胞を指すことを意味する。いくつかの実施形態では、エクスピボ細胞は、哺乳動物などの生物から切除された組織試料の一部であり得る。いくつかの実施形態では、インビトロ細胞は、細胞培養における細胞であり得る。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、哺乳動物等の生物内に生存する細胞である。

【0133】

本明細書で使用されるとき、「接触させること」という用語は、インビトロ系またはインビボ系にて、示された部分を一緒にすることを指す。例えば、FGFR酵素をFGFR1阻害剤、例えば、ペミガチニブと「接触させること」は、本明細書に記載のFGFR1阻害剤を、個体または患者、例えば、FGFRを有するヒトに投与すること、ならびに、例えば、FGFR酵素を含む細胞調製物または精製された調製物を含む試料にFGFR1阻害剤を導入することを含む。さらなる例として、KRASを本明細書に記載のKRAS阻害剤と「接触させること」は、本明細書に記載のKRAS阻害剤を、個体または患者、例えば、KRASを有するヒトに投与すること、ならびに、例えば、KRASを含む細胞調製物または精製された調製物を含む試料にKRAS阻害剤を導入することを含む。

【0134】

「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に見合っ、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、またはその他の問題もしくは合併症もなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために本明細書で使用される。

【0135】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という語句は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを指す。賦形剤または担体は一般的に安全で無毒性であり、生物学的に望ましくないものでも他の点で望ましくないものでもなく、獣医学的用途ならびにヒトの医薬品用途に許容される賦形剤または担体を含む。一実施形態では、それぞれの構成成分は、本明細書に定義されるように「薬学的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et

10

20

30

40

50

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を参照されたい。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるFGFR1阻害剤の薬学的に許容される塩が、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブの薬学的に許容される塩が、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用される。ペミガチニブの塩形態は、米国公開番号2019/0337948に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるKRAS阻害剤の薬学的に許容される塩が、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用される。いくつかの実施形態では、ソトラシブの薬学的に許容される塩が、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用される。いくつかの実施形態では、アダグラシブの薬学的に許容される塩が、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用される。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるFGFR1阻害剤の固体形態（例えば、結晶形態）が、本明細書に記載される方法及び併用療法において使用される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブの固体形態（例えば、結晶形態）も、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用することができる。ペミガチニブの固形形態、及びペミガチニブの固形形態を調製する方法は、米国公開番号2020/0002338に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるKRAS阻害剤の固体形態（例えば、結晶形態）が、本明細書に記載される方法及び併用療法において使用される。いくつかの実施形態では、ソトラシブの固体形態（例えば、結晶形態）も、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用することができる。いくつかの実施形態では、アダグラシブの固体形態（例えば、結晶形態）も、本明細書に記載の方法及び併用療法に使用することができる。

20

【0138】

明確さのために別個の実施形態と関連して記載される本発明のある特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供され得る（一方でこれらの実施形態は、多重従属形態で記述されるかのように組み合わせられることが意図される）。逆に、簡潔さのために単一の実施形態と関連して記載される本発明の様々な特徴はまた、別個に、または任意の好適な部分的な組み合わせとして提供し得る。

30

【0139】

追加の薬剤との併用療法

本明細書で提供されるのはまた、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) 本明細書に記載のKRAS阻害剤と、

(iii) 1つ以上の追加の治療剤と、

を投与することを含む、方法である。

40

【0140】

本明細書で提供されるのはまた、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(ii) ソトラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、

(iii) 1つ以上の追加の治療剤と、

を投与することを含む、方法である。

【0141】

本明細書で提供されるのはまた、患者におけるがんの治療方法であって、前記患者に、

(i) ペミガチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、

50

(i i) アダグラシブ、またはその薬学的に許容される塩と、
(i i i) 1つ以上の追加の治療剤と、
を投与することを含む、方法である。

【0142】

例示的な追加の治療剤を以下に示す。

【0143】

I. がん療法

がん細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能障害によって影響を受け得る。したがって、酵素／タンパク質／レセプター阻害剤が標的の活性を調節する標的において異なる選択性を示す異なる酵素／タンパク質／レセプター阻害剤を組み合わせ、そのような状態を治療するのに有用である。1つを超えるシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つを超える生体分子）を標的とすると、細胞集団で発生する薬剤耐性の可能性を低減し得、及び／または治療の毒性を低減し得る。

【0144】

1つ以上の追加の薬学的薬剤、例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、がん免疫療法剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などに加えて、標的療法、例えば、Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、CDK2、及びCDK4／6キナーゼ阻害剤など、例えば、WO2006／056399に記載されるものなどが、がん及びまたは固形腫瘍を治療するために本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせて使用され得る。治療抗体などの他の薬剤が、がん及び固形腫瘍の治療のための本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせて使用され得る。1種以上の追加の医薬品は、同時にまたは逐次的に患者に投与することができる。

【0145】

本明細書で開示される治療方法は、がんなどの疾患及び本明細書に記載される他の疾患または障害を治療するために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。例えば、本開示の治療方法及びレジメンは、がんの治療のための以下のキナーゼのうちの1つ以上の阻害剤と組み合わせることができる：Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK2、CDK4／6、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaMキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、KRAS、PDGFαR、PDGFβR、PI3K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR／FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAMキナーゼ（Axl、Mer、Tyro3）、FLT3、VEGFR／Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。がんの治療のために本開示の治療方法及びレジメンと組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4、例えば、INCB62079）、EGFR阻害剤（ErB-1またはHER-1としても知られている：例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、VEGFR阻害剤もしくは経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ziv-アフリベルセプト）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリブ）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキシソリチニブ、バリシチニブ、イタシチニブ（INCB39110））、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、INCB50465及びINCB

10

20

30

40

50

50797)、PI3K-ガンマ選択的阻害剤などのPI3K-ガンマ阻害剤、Pim阻害剤(例えば、INCB53914)、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシナーゼ(Tyro-3、Axl、及びMer)、アデノシン受容体アンタゴニスト(例えば、A2a/A2b受容体アンタゴニスト)、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤(例えば、CCR2またはCCR5阻害剤)、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、HDAC8阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤(例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えば、INCB54329及びINCB57643)、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)、抗CD19抗体(例えば、タファシタマブ)、ALK2阻害剤(例えば、INCB00928)、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、PI3Kδ阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、JAK阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、JAK1またはJAK2阻害剤(例えば、バリシチニブまたはルキシロチニブ)の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、JAK1阻害剤の投与と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される治療方法は、JAK2よりも選択的であるJAK1阻害剤の投与と組み合わせられる。

【0147】

併用療法で投与され得る例示的な抗体としては、トラスツズマブ(例えば、抗HER2)、ラニビズマブ(例えば、抗VEGF-A)、ベバシズマブ(アバスチン(商標)、例えば、抗VEGF)、パニツムマブ(例えば、抗EGFR)、セツキシマブ(例えば、抗EGFR)、リツキサン(例えば、抗CD20)、及びc-METを対象とする抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0148】

以下の薬剤のうちの1つ以上が、本開示の治療方法と組み合わせる患者に投与されてもよく、非限定的なリストとして提示される：細胞増殖抑制剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH66336、R115777、L778、123、BMS214662、イレッサ(商標)(ゲフィチニブ)、タルセバ(商標)(エルロチニブ)、EGFRに対する抗体、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、サイトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン、エロキサチン(商標)(オキサリプラチン)、ペントスタチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17、アルファー、-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、メグストロールアセテート、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルペン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ハー

30

40

50

セブチン（商標）（トラスツズマブ）、ベキサール（商標）（トシツモマブ）、ベルケイド（商標）（ボルテゾミブ）、ゼヴァリン（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、トリセノックス（商標）（三酸化ヒ素）、ゼローダ（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ボルフィマー、アービタックス（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド、リツキシマブ、C 2 2 5（セツキシマブ）、カンパス（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコロン、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、S m l 1、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3 - A P、及び M D L - 1 0 1、7 3 1。

【0149】

本開示の治療方法及びレジメンはさらに、がんを治療する他の方法、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、補助療法、免疫療法、または外科手術によるものと組み合わせ使用することができる。免疫療法の例としては、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、G M - C S F、G - C S F、I L - 2）、C R S - 2 0 7 免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子T細胞移入、T o l l 受容体アゴニスト、R I G - I アゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJ A K 1 / 2 阻害剤、P I 3 K δ 阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。化合物は、1 以上の抗がん薬、例えば、化学療法剤などと組み合わせ投与され得る。化学療法剤の例としては、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルスステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エパカドスタット、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2 a、イリノテカン、ジトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【0150】

化学療法剤の追加の例としては、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レプリミド、及びDNA損傷剤、例えば、メルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【0151】

例示的なステロイドとしては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはブ

10

20

30

40

50

レドニゾンなどが挙げられる。

【0152】

例示的なBcr-Abl阻害剤としては、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びボナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が挙げられる。他の適切なBcr-Abl阻害剤の例としては、米国特許第5,521,184号、WO04/005281、及び米国連続番号60/578,491に開示されている属及び種の化合物、及びその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0153】

例となる好適なFlt-3阻害剤としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンツチニブ、PLX3397、及びASP2215、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の適切なFlt-3阻害剤の例としては、WO03/037347、WO03/099771、及びWO04/046120に開示されているような化合物及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0154】

例となる好適なRAF阻害剤としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例となる好適なRAF阻害剤としては、WO00/09495及びWO05/028444に開示されるような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0155】

好適なFAK阻害剤の例としては、VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520、及びGSK2256098、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。好適なFAK阻害剤の他の例としては、WO04/080980、WO04/056786、WO03/024967、WO01/064655、WO00/053595、及びWO01/014402に開示されているような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0156】

例示的で好適なCDK4/6阻害剤としては、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例示的で好適なCDK4/6阻害剤としては、WO09/085185、WO12/129344、WO11/101409、WO03/062236、WO10/075074、及びWO12/061156に開示されているような化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0157】

本開示の治療方法及びレジメンはさらに、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を治療するために、イマチニブを含む1以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせ使用することができる。

【0158】

いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、がんの治療において化学療法薬と組み合わせ使用することができ、その毒性作用を悪化させることなく、化学療法剤単独に対する応答と比較して治療の応答を改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、本明細書で提供される化学療法剤と組み合わせ使用され得る。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の医薬品としては、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン[MP]、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）が挙げられ得るがこれらに限定されない。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらに追加の薬剤としては、Bcr-Abl、Flt-3、RAF及びFAKキナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、その薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（CY）、メルファラン（MEL）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では

10

20

30

40

50

、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（DEX）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド（LEN）またはボマリドミド（POM）である。相加効果または相乗効果は、本開示の治療方法を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい結果である。

【0159】

本開示の治療方法は、ヒトPD-1またはヒトPD-L1に結合する抗体、またはその抗原結合断片と組み合わせることができる。

【0160】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾン等のコルチコステロイドが、本開示の治療方法と組み合わせて患者に投与され、ここで、デキサメタゾンは、連続的ではなく断続的に投与される。

【0161】

本明細書に記載の治療方法は、別の免疫原性剤、例えば、がん性細胞、精製した腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、ならびに免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞などと組み合わせられ得る。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART-1、及び／またはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原のペプチド、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞などが挙げられる。

【0162】

本明細書に記載の治療方法は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンとしては、ヒトパピローマウイルス（HPV）、肝炎ウイルス（HBV及びHCV）、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス（KHSV）などのヒトのがんに関係するウイルス由来のタンパク質が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法及びレジメンは、腫瘍特異的抗原、例えば、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療方法は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、樹状細胞免疫化と組み合わせることができる。

【0163】

本開示の治療方法及びレジメンは、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の治療方法及びレジメンはまた、宿主の免疫応答性を活性化させる大環状ペプチドと組み合わせることもできる。

【0164】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の治療方法は他の治療剤と組み合わせて、骨髄移植または幹細胞移植の前、最中、及び／または後に患者に投与することができる。本開示の治療方法及びレジメンは、造血起源の種々の腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0165】

1つを超える医薬品が患者に投与される場合、上記の任意の実施形態において議論したように、それらは同時に、別々に、逐次的に、または組み合わせて（例えば、2つを超える薬剤の場合に）投与され得る。

【0166】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、その開示の全体が記載されたように参照により本明細書に組み込まれる“Physicians’ Desk Reference”（PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されている。

10

20

30

40

50

【0167】

II. 免疫チェックポイント療法

本明細書に記載の治療方法は、疾患、例えば、がんまたは感染症などを治療するために1以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR（TLR7/8）、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される抑制性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0168】

20

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される治療方法は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られている）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

【0169】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0170】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1、または抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（PDR001）、セトレリマブ（JNJ-63723283）、トリパリマブ（JS001）、カムレリズマブ（SHR-1210）、シンチリマブ（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）、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、TSR-042、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、PD-1またはPD-L1の阻害剤は、米国特許第7,488,802号、同第7,943,743号、同第8,008,449号、同第8,168,757号、同第8,217,149号、もしくは同第10,308,644号；米国特許公開第2017/0145025号、同第2017/0174671号、同第2017/0174679号、同第2017/0320875号、同第2017/0342060号、同第2017/0362253号、同第2018/0016260号、同第2018/0057486号、同第2018/0177784号、同第2018/0177870号、同第2018/0179179号、同第2018/0179201号、同第2018/0179202号、同第2018/0273519号、同第2019/0040082号、同第2019/0062345号、同第2019/0071439号、同第2019/01274

30

40

50

67号、同第2019/0144439号、同第2019/0202824号、同第2019/0225601号、同第2019/0300524号、もしくは同第2019/0345170号；またはPCT公開番号WO03042402、WO2008156712、WO2010089411、WO2010036959、WO2011066342、WO2011159877、WO2011082400、もしくはWO2011161699に開示されているものであり、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、PD-L1の阻害剤はINCB086550である。

【0171】

いくつかの実施形態では、抗体は抗PD-1抗体、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、レチファンリマブ、ペンブロリズマブ、センプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、またはTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、センプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、レチファンリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、センプリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はスパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はカムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はセトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はトリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAB122である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はJTX-4014である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBGB-108である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBCD-100である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はBAT1306である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はLZM009である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はAK105である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はHLX10である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はTSR-042である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はSHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）としては、抗体治療薬、例えば、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、BMS-935559、MED14736、アテゾリズマブ（MPDL3280A、RG7446としても知られる）、アベルマブ（MSB0010718C）、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、またはLY3300054である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はアベルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBMS-935559である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMED14736である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はFAZ053である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はKN035である。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態では、抗PD-L1抗体はCS1001である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSHR-1316である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCBT-502である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はA167である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はSTI-A101である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はCK-301である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はBGB-A333である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はMSB-2311である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はHLX20である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体はLY3300054である。

【0172】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1に結合して細胞内移行させる小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、そのそれぞれの全体が参照によって本明細書に組み込まれるUS2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、US連続番号16/369,654号(2019年3月29日出願)、及びUS連続番号62/688,164号におけるものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0173】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、及びTGFRベータの阻害剤である。

【0174】

いくつかの実施形態では、阻害剤はMCLA-145である。

【0175】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤はCTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0176】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモドアルファ(IMP321)である。

【0177】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤はオレクルマブである。

【0178】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIGITの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIGITの阻害剤はOMP-31M32である。

【0179】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、VISTAの阻害剤である。いくつかの実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

【0180】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B7-H3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGDO09、または8H9である。

【0181】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、KIRの阻害剤であ

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、K I Rの阻害剤は、リリルマブまたはI P H 4 1 0 2である。

【0182】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、A 2 a Rの阻害剤である。いくつかの実施形態では、A 2 a Rの阻害剤はC P I - 4 4 4である。

【0183】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T G F - ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、T G F - ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM 7 8 2 4である。

【0184】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P I 3 K - ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、P I 3 K - ガンマの阻害剤はI P I - 5 4 9である。

【0185】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 4 7の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 4 7の阻害剤は、H u 5 F 9 - G 4 またはT T I - 6 2 1である。

【0186】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 3の阻害剤はM E D I 9 4 4 7である。

【0187】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 7 0の阻害剤である。いくつかの実施形態では、C D 7 0の阻害剤は、クサツズマブまたはB M S - 9 3 6 5 6 1である。

【0188】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、T I M 3の阻害剤、例えば、抗T I M 3抗体である。いくつかの実施形態では、抗T I M 3抗体は、I N C A G N 2 3 9 0、M B G 4 5 3、またはT S R - 0 2 2である。

【0189】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C D 2 0の阻害剤、例えば、抗C D 2 0抗体である。いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0190】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、O X 4 0、C D 2 7、C D 2 8、G I T R、I C O S、C D 4 0、T L R 7 / 8、及びC D 1 3 7 (4 - 1 B Bとしても知られる) のアゴニストである。

【0191】

いくつかの実施形態では、C D 1 3 7のアゴニストはウレルマブである。いくつかの実施形態では、C D 1 3 7のアゴニストはウトミルマブである。

【0192】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、G I T Rの阻害剤である。いくつかの実施形態では、G I T Rのアゴニストは、T R X 5 1 8、M K - 4 1 6 6、I N C A G N 1 8 7 6、M K - 1 2 4 8、A M G 2 2 8、B M S - 9 8 6 1 5 6、G W N 3 2 3、M E D I 1 8 7 3、またはM E D I 6 4 6 9である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストはO X 4 0のアゴニスト、例えば、O X 4 0アゴニスト抗体またはO X 4 0 L 融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗O X 4 0抗体は、I N C A G N 0 1 9 4 9、M E D I 0 5 6 2 (タボリマブ)、M O X R - 0 9 1 6、P F - 0 4 5 1 8 6 0 0、G S K 3 1 7 4 9 9 8、B M S - 9 8 6 1 7 8、または9 B 1 2である。いくつかの実施形態では、O X 4 0 L 融合タンパク質は、M E D I 6 3 8 3である。

10

20

30

40

50

【0193】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0194】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0195】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストはセラリズマブである。

【0196】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストはバルリルマブである。

【0197】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストはMEDI9197である。

【0198】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGFβ受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1とPD-L1に結合する。いくつかの実施形態では、PD-1とPD-L1に結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1とCTLA-4に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1とCTLA-4に結合する二重特異性抗体は、AK104である。

【0199】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の阻害剤としては、INCB1158が挙げられる。

【0200】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤等は、単一のものもしくは連続的な剤形において本化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別々の剤形として同時にもしくは逐次的に投与され得る。

【0201】

医薬製剤及び剤形

医薬品として使用される場合、本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の化合物と少なくとも1つの薬学的に許容される担体との組み合わせを指す医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができる。これらの組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができる。局所治療または全身治療のどちらが望ましいか、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与されることが可能である。投与は、局所（経眼、ならびに鼻腔内、膈内、及び直腸送達を含む経粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送によって；気管内、鼻腔内、上皮、及び経皮）、眼球、経口、または非経口であり得る。眼球送達の方法は、局所投与（点眼）、結膜下、眼窩周囲もしくは硝子体内注射、または結膜囊の中に外科的に配置されたバルーンカテーテルもし

10

20

30

40

50

くは眼挿入物による導入を包含し得る。非経口投与として、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内の、注射または注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与を含む。非経口投与は、単回ボラス投与の形態または例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所的投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末を含んでもよい。従来の医薬担体、水性基剤、粉末基剤または油性基剤、増粘剤などが、必要となるかまたは望ましい場合がある。

【0202】

本開示はまた、1つ以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて、FGFR1阻害剤及び／またはKRAS阻害剤を活性成分として含有する医薬組成物を含む。本明細書に記載の組成物を作製する際に、活性成分は典型的には賦形剤とともに混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態のそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

10

【0203】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径をもたらすことができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは、200メッシュ未満の粒径に粉砕できる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、粉砕によって調整されて、製剤中に実質的に均一な分布、例えば約40メッシュをもたらすことができる。

20

【0204】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；メチルベンゾエート及びプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤；甘味料；ならびに香味料をさらに含み得る。本明細書に記載の組成物は、当該技術分野において既知の方法を用いることにより、患者に投与した後に、活性成分の迅速な、徐放性の、または遅延性の放出を提供するように製剤化され得る。

30

【0205】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、それぞれの投与量が約1～約10mg、または約5mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、単位剤形は約2mgの活性成分を含む。いくつかの実施形態では、単位剤形は約1mgの活性成分を含む。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投与量として適切な、物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果を生じるように計算された、予め決定された量の活性物質を含む。

40

【0206】

活性化合物は、広範な投与量範囲にわたって有効であり得るので、概して薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される症状、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従い、医師によって決定されることは理解されよう。

【0207】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、活性成分の均一な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成

50

物が均一であるとして言及される場合、活性成分は、通常、組成物全体に均一に分散され、それにより、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。さらに、この固体の予備処方は、例えば0.1～約500mgの本開示の活性成分を含む、上述した種類の単位剤形に分割される。

【0208】

いくつかの実施形態では、活性成分はペミガチニブである。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約20mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約1mg～約5mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、ペミガチニブは、約2mgの1日用量で投与される。いくつかの実施形態では、錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mg～約10mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mg～約5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約2mg、約4.5mg、約9mg、約13.5mg、または約18mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約0.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約2mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約4.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約9mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約13.5mgのペミガチニブを含む。いくつかの実施形態では、錠剤は約18mgのペミガチニブを含む。

【0209】

本怪異の錠剤または丸剤は、長期作用の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングまたは別様に調合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量及び外部用量の成分を含み得、後者は形成剤上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性の層によって分離することができる。多数のポリマー酸、及びシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロース等の物質とのポリマー酸の混合物を含む物質等の様々な物質は、そのような腸溶性層またはコーティングとして利用することができる。

【0210】

本発明のペミガチニブまたは組成物が組み込まれ得る経口または注射による投与のための液体形態は、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツオイル、またはピーナッツオイルなどの食用油、ならびにエリキシル、及び同様の製薬媒体を含む風味付けされたエマルジョンを含む。

【0211】

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体組成物は、前出の適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用することにより噴霧されてもよい。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接呼吸されてもよく、または噴霧装置は、フェイスマスク Tent または間欠的陽圧呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから、経口的または経鼻的に投与することができる。

【0212】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の方法などに応じて変動するであろう。治療適用では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治療または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で、すでにその疾患に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、治療される疾患の状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態などの因子に基づいて担当の臨床医の判断に依存する。

【0213】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技法によって滅菌され得るかまたは滅菌濾過され得る。水溶液は、そのままで使用するために包装または凍結乾燥され得るが、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。化合物調製物のpHは、典型的には3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8であろう。特定の前述の賦形剤、担体、または安定剤の使用によって、薬学的塩の製剤が得られることは理解されよう。

【0214】

ペミガチニブの治療用量は、例えば、治療を行う特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物中のペミガチニブの割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの因子に応じて変動し得る。例えば、ペミガチニブは、非経口投与の場合、約0.1～約10%w/vの化合物を含む生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量の範囲は、1日当たり約1µg/kg体重～約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重～約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から推定することができる。

10

【0215】

ペミガチニブはまた、抗ウイルス剤、ワクチン、抗体、免疫増強剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などのようなあらゆる医薬品を含み得る1つの以上のさらなる活性成分と組み合わせることで製剤化することができる。

20

【0216】

いくつかの実施形態では、活性成分はソトラシブである。本明細書に記載のソトラシブは、医薬組成物及び少なくとも1つの医薬として許容される賦形剤の形態で投与することができる。いくつかの実施形態では、活性成分はアダグラシブである。本明細書に記載のアダグラシブは、医薬組成物及び少なくとも1つの医薬として許容される賦形剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、製薬分野において周知の方法で調製することができ、局所治療または全身治療のどちらが望ましいか、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与されることが可能である。医薬組成物は、種々の形態であり得る。これらとしては、例えば、液体溶液（例えば、注射用及び注入用溶液）、分散剤または懸濁剤、錠剤、丸剤、粉末、リポソーム及び坐剤などの液体、半固体及び固体剤形が挙げられる。好ましい形態は、意図される投与様式及び治療的用途に依存し得る。本明細書に記載の薬剤のための典型的な組成物は、錠剤の形態である。

30

【0217】

標識化合物

本開示の別の態様は、画像化技法のみならず、インビトロとインビボの両方でのアッセイにおいても有用であろう、標識された、本明細書に記載のFGFR1阻害剤、KRAS阻害剤、またはその両方（放射標識、蛍光標識、同位体標識など）に関する。

【0218】

本開示にはさらに、本明細書に記載の同位体標識された、FGFR1阻害剤、KRAS阻害剤、またはその両方が含まれる。「同位体標識」または「放射性標識された」化合物は、1つ以上の原子が、自然界に典型的に見られる（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている本明細書に記載のFGFR1阻害剤、KRAS阻害剤、またはその両方である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、²H（重水素としてDとも記される）、³H（トリチウムとしてTとも記される）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、及び¹³¹Iが含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の1つ以上の水素原子は、重水素

40

50

原子によって置き換えられ得、任意選択で重水素によって置き換えられ得る。

【0219】

FGFR1阻害剤、KRAS阻害剤、またはその両方の1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在量の原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。いくつかの実施形態では、FGFR1阻害剤、KRAS阻害剤、またはその両方に少なくとも1つの重水素原子が含まれる。例えば、本開示の化合物における1つ以上の水素原子は、重水素で置き換えまたは置換され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1~2個、1~3個、1~4個、1~5個、または1~6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中のすべての水素原子は、重水素原子で置き換えられ得るかまたは置換され得る。

10

【0220】

同位体を有機化合物に含めるための合成方法は、当該技術分野で知られている(Alan F. ThomasによるDeuterium Labeling in Organic Chemistry (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971); Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey, Jochen ZimmermannによるThe Renaissance of H/D Exchange, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; James R. HansonによるThe Organic Chemistry of Isotopic Labeling, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識された化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究において使用することができる。

20

【0221】

重水素などのより重い同位体への置換は、代謝安定性がより高まることに由来するある特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または投薬必要量の減少など、をもたらすことができ、したがって、場合によっては、好ましくなり得る(例えば、A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい)。特に、1つ以上の代謝部位での置換は、1つ以上の治療上の利点をもたらし得る。

30

【0222】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 及び ^{14}C からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、及び ^{77}Br からなる群から選択される。

【0223】

キット

本開示はまた、例えば、がんの治療に有用な医薬キットも含み、これには、治療有効量のFGFR1阻害剤と、KRAS阻害剤と、またはその実施形態のいずれかを含む、医薬組成物を含有する1つ以上の容器が含まれる。当業者には明らかなように、そのようなキットは、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器等の様々な従来の薬学的キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含むことができる。添付文書またはラベルのいずれかとして、投与される成分の量、投与のガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す取扱説明書も、キットに含めることができる。

40

【実施例】

【0224】

本発明を、具体的な実施例によってより詳細に記載する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されるものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

50

【0225】

実施例 A．間葉様肺癌細胞における K R A S - G 1 2 C 阻害剤の治療は F G F R 下流シグナル伝達を上昇させた

指定された細胞株における F G F R 1 及び下流活性化マーカー p F R S 2 a タンパク質レベル、ならびに上皮様細胞（E-カドヘリン）及び間葉様細胞（ビメンチン）のマーカーが検査された。

【0226】

L U 9 9、H 1 7 9 2、及び S W 1 5 7 3 を含む、E カドヘリン発現が低くビメンチン発現が高い間葉様細胞は、E カドヘリンが高くビメンチンが低い上皮様細胞株である H 3 5 8 と比較して、より高い F G F R 1 と p F R S 2 a のレベルを示した。

10

【0227】

L U 9 9 細胞では、50 nM の K R A S G 1 2 C 阻害剤（A M G 5 1 0 または化合物 2）は p F R S 2 a のタンパク質レベルを上昇させ、ペミガチニブは K R A S 阻害剤との組み合わせで p F R S 2 a レベルを阻害したが、F G F R 2 / 3 阻害剤の化合物 1 は阻害しなかった。

【0228】

図 1 A は、示された 4 つの細胞株における F G F R 1、p F R S 2 a、E-カドヘリン、ビメンチン、及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

【0229】

図 1 B は、示された処理を施した L U 9 9 細胞溶解物中の p F R S 2 a 及びベータアクチンのウエスタンブロット。

20

【0230】

方法：

細胞は、10% F B S を含む R P M I 培地中で C o r n i n g 6 ウェル組織培養処理プレートに 6 × 10⁵ 細胞／ウェルで播種された。48 時間後、細胞をウエスタンブロット用に採取し（A）、または示された化合物で 37 °C、5% C O₂ で 90 時間処理した。細胞を P B S で洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤を含む 1 × 溶解緩衝液（C e l l S i g n a l i n g # 9 8 0 3）で溶解した。総タンパク質溶解物 25 µg を、C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y の抗体を使用して S D S - P A G E 及び免疫ブロット分析にかけた。

30

【0231】

結論として、間葉様がん細胞では F G F R 1 シグナル伝達が亢進しており、K R A S G 1 2 C 阻害のみで F G F R 1 シグナル伝達が増加した。K R A S G 1 2 C 阻害剤と F G F R 1 阻害剤ペミガチニブとの組み合わせは、K R A S G 1 2 C 阻害剤誘導性の F G F R 1 経路の上方制御を阻害したが、F G F R 2 / 3 阻害剤の化合物 1 との組み合わせでは阻害されなかった。

【0232】

実施例 B．化合物 2 とペミガチニブの組み合わせは、L U 9 9 細胞における p E R K シグナル伝達の阻害を最大化したが、化合物 1 では最大化されなかった。

M E K - E R K 経路は、K R A S G 1 2 C 変異がん細胞が生存し増殖するための主要な下流シグナル伝達経路である。したがって、K R A S G 1 2 C 阻害剤と F G F R 阻害剤とによる処理でリン酸化 E R K（p E R K）への影響を評価した。

40

【0233】

溶解物を採取する前に、L U 9 9 細胞を、100 nM の化合物 2、ペミガチニブ、化合物 1、または示された組み合わせで、1 ng / ml の組み換えヒト F G F（r h F G F）とともに、またはともなわずに 24 時間処理した。1 ng / ml の r h F G F 処理後、p E R K と p F R S 2 a の両方のシグナル伝達が増加した。r h F G F 刺激の有無にかかわらず、化合物 2 処理後に p F R S 2 a は上昇し、化合物 2 とペミガチニブとの組み合わせは p E R K シグナル伝達を完全に阻害した。

【0234】

50

図 2 は、ペミガチニブまたは化合物 1 を伴って、または伴わず、K R A S G 1 2 C 阻害剤である化合物 2 で 2 4 時間処理した L U 9 9 細胞における p E R K、p F R S 2 a、及びベータアクチンのウェスタンブロットを示す。

【 0 2 3 5 】

方法：

細胞は、10% F B S を含む R P M I 培地中で C o r n i n g 6 ウェル組織培養処理プレートに 6×10^5 細胞/ウェルで播種された。48 時間後、細胞は示された化合物で 37°C 、5% CO_2 で 24 時間処理された。実験終了時に、示されるとおりに r h F G F - b a s i c (R & D s y s t e m s 233-FB) を 1 ng/ml で 15 分間添加した。細胞を P B S で洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤を含む $1 \times$ 溶解緩衝液 (C e l l S i g n a l i n g #9803) で溶解した。総タンパク質溶解物 $25\text{ }\mu\text{g}$ を、以下の C e l l S i g n a l i n g の抗体を使用して S D S - P A G E 及び免疫ブロット分析にかけた：p E R K (#4370)、リン酸化 F R S 2 a (#3861)、及びベータアクチン (#12620)。

10

【 0 2 3 6 】

要約すると、L U 9 9 のような間葉様細胞では、K R A S G 1 2 C を阻害しても下流の p E R K シグナル伝達は完全には阻害されなかったが、K R A S G 1 2 C 阻害剤と F G F R 1 阻害剤を組み合わせると、p E R K 経路の阻害が完全に達成された。

【 0 2 3 7 】

実施例 C：間葉様細胞株は、ペミガチニブ + G 1 2 C 阻害により上皮様細胞株よりも相乗効果が増大する

20

F G F R 1 阻害剤のペミガチニブと、A M G - 510、化合物 3、または化合物 4 から選択された K R A S G 1 2 C 阻害剤を組み合わせた場合のインビトロ効果を種々の細胞株で評価したところ、上皮様細胞株で実証されたものよりも間葉系様細胞株で高い相乗効果が示された。

【 0 2 3 8 】

30

40

50

【表 3 9】

表1：FGFR1阻害剤のペミガチニブと、AMG-510、化合物3、化合物4を含む複数のKRAS G12C阻害剤との組み合わせを使用して6つの細胞株をインビトロで調査中に観察された平均Blissスコアの表。

細胞株	組織	種類	KRAS阻害剤	平均Blissスコア
H358	肺	上皮系	AMG-510	3.7
H358	肺	上皮系	化合物4	-3
H358	肺	上皮系	化合物3	3.8
SW-837	CRC	上皮系	AMG-510	-7.7
SW-837	CRC	上皮系	化合物4	-11.7
SW-837	CRC	上皮系	化合物3	0.9
Calu-1	肺	間葉系	AMG-510	11.2
Calu-1	肺	間葉系	化合物4	-9.9
Calu-1	肺	間葉系	化合物3	8.7
HCC-44	肺	間葉系	AMG-510	4.4
HCC-44	肺	間葉系	化合物4	4.7
HCC-44	肺	間葉系	化合物3	5.8
SW-1573	肺	間葉系	AMG-510	25.9
SW-1573	肺	間葉系	化合物4	17
SW-1573	肺	間葉系	化合物3	18.6
H1792	肺	間葉系	AMG-510	26.7
H1792	肺	間葉系	化合物4	30
H1792	肺	間葉系	化合物3	28.5

【0239】

方法：

細胞は、化合物の10×10組み合わせマトリックスを含むGreinerの白色透明底384ウェル組織培養処理プレートに、10% HI FBSを含むRPMI培地に500細胞／ウェルの密度で播種された。プレートを37℃、5%CO₂で5日間インキュベートした。5日目に、Cell Titer Glo試薬をプレートに加え、Pherastar FSXリーダーを使用してATP発光を検出した。組み合わせ効果の相乗効果スコアは、Blissスコアモデルを使用して計算された。Blissスコア = $Y_{ab} - (Y_a + Y_b - (Y_a Y_b)) \times 100$ 、ここでY_aとY_bは単独療法である。Blissスコアが20を超えると相乗効果が強く、Blissスコアが高いほど相乗効果のレベルが高いことを示す。

【0240】

要約すると、間葉様細胞では、上皮様KRAS G12C変異細胞とは異なり、FGFR1阻害剤のペミガチニブとKRAS G12C阻害剤（すなわち、AMG-510、化合物3、または化合物4）との組み合わせにより、細胞増殖が相乗的に阻害された。

【0241】

実施例 D. FGFR と KRAS G12C 阻害剤との組み合わせで細胞株間で相乗効果が観察される

KRAS G12 阻害剤の化合物 3 と FGFR 阻害剤のペミガチニブ、化合物 1、TAS-120、エルダフィチニブ、または BGJ398 とを組み合わせた場合のインビトロ効果を種々の細胞株で評価したところ、上皮様細胞株よりも間葉様細胞株で相乗効果が高くなることが示された。

【0242】

【表 40】

10

表 2: KRAS G12 阻害剤の化合物 3 と、化合物 1、TAS-120、エルダフィチニブ、BGJ398 を含む複数の FGFR 阻害剤との組み合わせによる 4 つの細胞株のインビトロ調査で観察された平均 Bliss スコアの表。

細胞株	組織	種類	KRAS 阻害剤	FGFR 阻害剤	平均 Bliss スコア
H358	肺	上皮系	化合物 3	ペミガチニブ	1.4
H358	肺	上皮系	化合物 3	化合物 1	3
H358	肺	上皮系	化合物 3	TAS-120	3.3
H358	肺	上皮系	化合物 3	エルダフィチニブ	4.4
H358	肺	上皮系	化合物 3	BGJ398	-0.8
H1792	肺	間葉系	化合物 3	ペミガチニブ	24.2
H1792	肺	間葉系	化合物 3	化合物 1	1.9
H1792	肺	間葉系	化合物 3	TAS-120	17.4
H1792	肺	間葉系	化合物 3	エルダフィチニブ	12.9
H1792	肺	間葉系	化合物 3	BGJ398	11.2
SW-1573	肺	間葉系	化合物 3	ペミガチニブ	19.3
SW-1573	肺	間葉系	化合物 3	化合物 1	3.1
SW-1573	肺	間葉系	化合物 3	TAS-120	6.6
SW-1573	肺	間葉系	化合物 3	エルダフィチニブ	7.9
SW-1573	肺	間葉系	化合物 3	BGJ398	7.5
LU-99	肺	間葉系	化合物 3	ペミガチニブ	44.8
LU-99	肺	間葉系	化合物 3	化合物 1	13.3
LU-99	肺	間葉系	化合物 3	TAS-120	22
LU-99	肺	間葉系	化合物 3	エルダフィチニブ	34.7
LU-99	肺	間葉系	化合物 3	BGJ398	31.9

20

30

40

【0243】

方法：

細胞は、化合物の 10 × 10 組み合わせマトリックスを含む Greiner の白色透明底 384 ウェル組織培養処理プレートに、10% HI FBS を含む RPMI 培地に 500 細胞/ウェルの密度で播種された。プレートを 37℃、5% CO₂ で 5 日間インキュベートした。5 日目に、Cell Titer Glo 試薬をプレートに加え、Pherastar FSX リーダーを使用して ATP 発光を検出した。組み合わせ効果の相乗効

50

果スコアは、B l i s s スコアモデルを使用して計算される。B l i s s スコア = $Y a b - (Y a + Y b - (Y a Y b)) \times 100$ 、ここで Y a と Y b は単独療法である。B l i s s スコアが 20 を超えると相乗効果が強く、B l i s s スコアが高いほど相乗効果のレベルが高いことを示す。

【0244】

要約すると、間葉様細胞では、上皮様 K R A S G 1 2 C 変異細胞とは異なり、F G F R 1 阻害剤のペミガチニブと K R A S G 1 2 C 阻害剤との組み合わせにより、細胞増殖が相乗的に阻害された。F G F R 2 / 3 選択的阻害剤である化合物 1 は、すべての細胞株において K R A S G 1 2 C 阻害剤との相乗効果を示さなかったことから、ペミガチニブは主に F G F R 1 受容体を介して作用することが示された。

10

【0245】

実施例 E . ペミガチニブと A M G 5 1 0 との組み合わせ効果により、インビボでの腫瘍増殖制御が促進される

L U 9 9 異種移植モデル

F G F R 1 阻害剤のペミガチニブと K R A S G 1 2 C 阻害剤の A M G 5 1 0 とを組み合わせた場合のインビボ効果を、6 ~ 8 週齢のメスの N C r ヌードマウス (T a c o n i c) の L U 9 9 肺癌モデル (J C R B 0 0 8 0 、 J C R B) 異種移植モデル (図 3) で評価した。ペミガチニブと A M G 5 1 0 は、経口投与のために 0 . 5 % メチルセルロース中の 5 % N , N - ジメチルアセトアミド (D M A C) + 5 0 m M クエン酸緩衝液 (p H 3 . 0) に懸濁された。簡潔に述べると、マウスの左側腹部に、P B S とマトリゲル (C o r n i n g L i f e S c i e n c e s , T e w k s b u r y , M a s s) の溶液に 1 : 1 で再懸濁した 1×10^7 個の L U 9 9 細胞を接種した。7 日目に、マウスはおよその平均体積 (約 212 mm^3) で 10 匹ずつ 4 つの群にランダムに分けられた。7 日目から、マウスに (i) ビヒクル、(i i) 20 mg/kg の A M G 5 1 0 、(i i i) 0.3 mg/kg のペミガチニブ、または (i v) それぞれ 20 mg/kg と 0.3 mg/kg の A M G 5 1 0 とペミガチニブとの組み合わせを投与した。ペミガチニブと A M G 5 1 0 は、研究期間中 30 日間、1 日 1 回 (Q D) 経口投与された。すべての処置群は、ビヒクル処置マウスと比較して統計的に有意な T G I (腫瘍増殖阻害) を示した。腫瘍増殖阻害は、 $(1 - (V_T / V_C)) \times 100$ の式で算出され、ここで V_T は、処理最終日の処置群の腫瘍体積であり、 V_C は処置最終日の対照群の腫瘍体積である。A M G 5 1 0 、ペミガチニブ、及びその組み合わせの T G I はそれぞれ 66 % 、 63 % 、及び 93 % であった。組み合わせ群の T G I は、単剤群とは統計的に異なっていた。統計は一元配置分散分析を使用して決定された。

20

30

【0246】

図 3 は、(i) ビヒクル、(i i) 20 mg/kg の A M G 5 1 0 、(i i i) 0.3 mg/kg のペミガチニブ、または (i v) それぞれ 20 mg/kg と 0.3 mg/kg の A M G 5 1 0 とペミガチニブの組み合わせを投与された L U 9 9 腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

【0247】

要約すると、A M G 5 1 0 とペミガチニブとの組み合わせは、L U 9 9 異種移植モデルにおいてそれぞれの単剤処置群と比較して最大の有効性を達成し、すなわち組み合わせは相乗的に作用した。

40

【0248】

実施例 F . ペミガチニブと A M G 5 1 0 の組み合わせは、L U 9 9 腫瘍におけるリン酸化 E R K 阻害を単剤治療と比較して増加させる。

L U 9 9 インビボ p E R K 阻害

ペミガチニブと A M G 5 1 0 との組み合わせによる p E R K 阻害効果は、6 ~ 8 週齢の N C r ヌードマウス (T a c o n i c) の L U 9 9 肺癌異種移植モデルにおいてインビボで評価された。ペミガチニブと A M G 5 1 0 は、経口投与のために 0 . 5 % メチルセルロース中の 5 % N , N - ジメチルアセトアミド (D M A C) + 5 0 m M クエン酸緩衝液 (p

50

H3.0)に懸濁された。簡潔に述べると、マウスの左脇腹に、PBSとマトリゲル (Corning Life Sciences, Tewksbury, Mass) の溶液に1:1で再懸濁した 1×10^7 個のLU99細胞を接種した。腫瘍が約 564 mm^3 になったとき、マウスに(i)ビヒクル、(ii) 20 mg/kg のAMG510、(iii) 0.3 mg/kg のペミガチニブ、または(iv) 20 mg/kg のAMG510と 0.3 mg/kg のペミガチニブのいずれかを1回投与し、投与後2時間で腫瘍を採取した。その後、腫瘍が処理され、MSD (Mesoscale) によって腫瘍溶解物上のリン酸化ERKのレベルを総ERKと比較して評価された。データは、AMG510とペミガチニブとの組み合わせを投与されたマウスでは、AMG510単独またはペミガチニブ単独よりも統計的に高いpERK阻害が示されたことを示している。阻害パーセントは、ビヒクル処置したマウスと比較して計算され、総ERKに対するリン酸化ERKの比として示される。統計は一元配置分散分析を使用して決定された。

10

【0249】

図4は、 20 mg/kg のAMG510、 0.3 mg/kg のペミガチニブ、またはそれぞれ 20 mg/kg と 0.3 mg/kg のAMG510とペミガチニブの組み合わせを投与されたマウスのLU99腫瘍におけるpERKの阻害を示すグラフである。

【0250】

要約すると、AMG510とペミガチニブとの組み合わせにより、LU99異種移植モデルにおけるpERKシグナル伝達が最大限に阻害され、これは以前のインビトロの結果と一致している。

20

【0251】

実施例G. MRTX849 (アダグラシブ) による間葉様肺癌細胞の治療

FGFR1下流活性化マーカーのpFRS2aタンパク質レベルを間葉様細胞株LU99で調べた。これらの細胞では、 50 nM のKRAS G12C阻害剤 (MRTX849) はpFRS2aのタンパク質レベルを上昇させ、 $0.5 \mu \text{M}$ のペミガチニブはKRAS阻害剤との組み合わせでpFRS2aレベルを阻害したが、FGFR2/3阻害剤の化合物1は阻害しなかった。

【0252】

図5は、MRTX849処理したLU99細胞溶解物中のpFRS2及びベータアクチンのウエスタンブロットを示す。

30

【0253】

方法：

細胞は、10% FBSを含むRPMI 培地中でCorning 6ウェル組織培養処理プレートに 6×10^5 細胞/ウェルで播種された。48時間後、細胞をウエスタンブロット用に採取し(A)、または示された化合物で 37°C 、5% CO_2 で90時間処理した。細胞をPBSで洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤を含む1×溶解緩衝液 (Cell Signaling #9803) で溶解した。総タンパク質溶解物 $25 \mu \text{g}$ を、Cell Signaling Technologyの抗体を使用してSDS-PAGE及び免疫ブロット分析にかけた。

【0254】

結論として、間葉様がん細胞株LU99ではFGFR1シグナル伝達が亢進しており、KRAS G12C阻害のみでFGFR1シグナル伝達が増加した。KRAS G12C阻害剤MRTX849とFGFR1阻害剤ペミガチニブとの組み合わせは、KRAS G12C阻害剤誘導性のFGFR1経路の上方制御を阻害し、FGFR2/3阻害剤の化合物1との組み合わせではより少ない程度で阻害した。

40

【0255】

実施例H. LU99細胞におけるpERKシグナル伝達阻害に対するMRTX849とペミガチニブの組み合わせ

MEK-ERK経路は、KRAS G12C変異がん細胞が生存し増殖するための主要な下流シグナル伝達経路である。したがって、KRAS G12C阻害剤とFGFR阻害

50

剤とによる処理でリン酸化ERK (pERK) への影響を評価した。

【0256】

溶解物を採取する前に、LU99細胞を、100nMのMRTX849、100nMのペミガチニブ、化合物1、または示された組み合わせで、1ng/mlの組み換えヒトFGF (rhFGF) とともに、またはともなわずに24時間処理した。1ng/mlのrhFGF処理後、pERKとpFRS2aの両方のシグナル伝達が上昇した。rhFGF刺激の有無にかかわらず、MRTX849処理後にpFRS2aは上昇し、MRTX849とペミガチニブとの組み合わせはpERKシグナル伝達を完全に阻害した。

【0257】

図6は、ペミガチニブまたは化合物1を伴って、または伴わず、KRAS G12C阻害剤、MRTX849で24時間処理したLU99細胞におけるpERK、pFRS2a、及びベータアクチンのウェスタンブロットを示す。

10

【0258】

方法：

細胞は、10% FBSを含むRPMI 培地中でCorning 6ウェル組織培養処理プレートに6×10⁵細胞/ウェルで播種された。48時間後、細胞は示された化合物で37℃、5% CO₂で24時間処理された。実験終了時に、示されるとおりにrhFGF-basic (R&D systems 233-FB) を1ng/mlで15分間添加した。細胞をPBSで洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤を含む1×溶解緩衝液 (Cell Signaling #9803) で溶解した。総タンパク質溶解物25µgを、以下のCell Signalingの抗体を使用してSDS-PAGE及び免疫ブロット分析にかけた：pERK (#4370)、リン酸化FRS2a (#3861)、及びベータアクチン (#12620)。

20

【0259】

要約すると、LU99のような間葉様細胞では、KRAS G12Cを阻害しても下流のpERKシグナル伝達は完全には阻害されなかったが、KRAS G12CとFGFR1阻害剤を組み合わせると、pERK経路の阻害が完全に達成された。

【0260】

実施例I. 上皮細胞株及び間葉様細胞株におけるMRTX849とFGFR阻害剤の組み合わせ

30

FGFR1阻害剤のペミガチニブ及びFGFR2/3阻害剤の化合物1をKRAS G12C阻害剤のMRTX849と組み合わせた場合のインビトロ効果を種々の細胞株で評価した。

【0261】

40

50

【表 4 1】

表 3 : F G F R 1 阻害剤のペミガチニブ、F G F R 2 / 3 阻害剤の化合物 1、及び M R T X 8 4 9 の組み合わせによる 7 つの細胞株のインビトロ調査で観察された平均 B l i s s スコアの表。

細胞株	組織	種類	K R A S 阻害剤	F G F R 阻害剤	平均 B l i s s スコア
H358	肺	上皮系	MRTX849	ペミガチニブ	3. 7
H358	肺	上皮系	MRTX849	化合物 1	1. 3
SW837	C R C	上皮系	MRTX849	ペミガチニブ	6. 1
SW837	C R C	上皮系	MRTX849	化合物 1	4. 5
H2122	肺	上皮系	MRTX849	ペミガチニブ	4. 5
H2122	肺	上皮系	MRTX849	化合物 1	4. 5
HCC44	肺	間葉系	MRTX849	ペミガチニブ	11. 6
HCC44	肺	間葉系	MRTX849	化合物 1	4
H1792	肺	間葉系	MRTX849	ペミガチニブ	19. 9
H1792	肺	間葉系	MRTX849	化合物 1	1
SW1573	肺	間葉系	MRTX849	ペミガチニブ	29. 5
SW1573	肺	間葉系	MRTX849	化合物 1	14. 9
Lu99	肺	間葉系	MRTX849	ペミガチニブ	37. 4
Lu99	肺	間葉系	MRTX849	化合物 1	7. 5

【0 2 6 2】

方法：

細胞は、化合物の 1 0 × 1 0 組み合わせマトリックスを含む G r e i n e r の白色透明底 3 8 4 ウェル組織培養処理プレートに、1 0 % H I F B S を含む R P M I 培地に 5 0 0 細胞 / ウェルの密度で播種された。プレートを 3 7 ° C、5 % C O₂ で 5 日間インキュベートした。5 日目に、C e l l T i t e r G l o 試薬をプレートに加え、P h e r a s t a r F S X リーダーを使用して A T P 発光を検出した。組み合わせ効果の相乗効果スコアは、B l i s s スコアモデルを使用して計算された。B l i s s スコア = $Y a b - (Y a + Y b - (Y a Y b)) \times 100$ 、ここで Y a と Y b は単独療法である。B l i s s スコアが 2 0 を超えると相乗効果が強く、B l i s s スコアが高いほど相乗効果のレベルが高いことを示す。

【0 2 6 3】

要約すると、間葉様細胞では、上皮様 K R A S G 1 2 C 変異細胞とは異なり、F G F R 1 阻害剤のペミガチニブと K R A S G 1 2 C 阻害剤の M R T X 8 4 9 との組み合わせにより、細胞増殖が相乗的に阻害された。

【0 2 6 4】

実施例 J . ペミガチニブと M R T X 8 4 9 の組み合わせによるインビボ腫瘍増殖制御効果の試験

L U 9 9 異種移植モデル

F G F R 1 阻害剤のペミガチニブと K R A S G 1 2 C 阻害剤の M R T X 8 4 9 (アダグラシブ) とを組み合わせた場合のインビボ効果を、6 ~ 8 週齢のメスの N C r ノードマ

ウス (Taconic) の LU99 肺癌異種移植モデル (JCRB0080, JCRB) で評価した。ペミガチニブは、0.5%メチルセルロース中の5%N, N-ジメチルアセトアミド (DMAC) + 50mMのクエン酸緩衝液 (pH3.0) に懸濁され、MRTX849は10%カプチゾール+50mMのクエン酸緩衝液 (pH2.5) に懸濁され、いずれも経口投与に使用された。簡潔に述べると、マウスの左側腹部に、PBSとマトリゲル (Corning Life Sciences, Tewksbury, Mass) の溶液に1:1で再懸濁した 1×10^7 個の LU99 細胞を接種した。腫瘍が適切なサイズに達したとき (約7日目)、マウスはおよその腫瘍体積に基づいて10匹の群にランダムに分けられた。そこから、マウスに (i) ビヒクル、(ii) 10mg/kgのMRTX849、(iii) 30mg/kgのMRTX849、(iv) 0.3mg/kgのペミガチニブ、(v) 10mg/kgのMRTX849と0.3mg/kgのペミガチニブとの組み合わせ、(vi) 30mg/kgのMRTX849と0.3mg/kgのペミガチニブとの組み合わせを投与した。ペミガチニブとMRTX849は、研究期間中、1日1回 (QD) 経口投与された。この研究の主要評価項目は腫瘍増殖阻害 (TGI) であった。TGIは、 $(1 - (V_T / V_C)) \times 100$ の式で算出され、ここで V_T は、処理最終日の処置群の腫瘍体積であり、 V_C は処置最終日の対照群の腫瘍体積である。統計的関係は一元配置分散分析を使用して試験された。

10

【0265】

図7は、(i) ビヒクル、(ii) 10mg/kgのMRTX849、(iii) 0.3mg/kgのペミガチニブ、または (iv) それぞれ10mg/kgと0.3mg/kgのMRTX849とペミガチニブの組み合わせを投与された LU99 腫瘍担持マウスの腫瘍体積を示すグラフである。

20

【0266】

要約すると、MRTX849とペミガチニブの組み合わせは、LU99異種移植モデルにおいてそれぞれの単剤処置群と比較して最大の有効性を達成した。

【0267】

実施例K. LU99腫瘍におけるリン酸化ERK阻害に対するペミガチニブとMRTX849の組み合わせ効果を単剤治療と比較した試験

LU99インビボpERK阻害

ペミガチニブとMRTX849 (アダグラシブ) との組み合わせた場合のpERK阻害効果は、6~8週齢のNCrヌードマウス (Taconic) の LU99 肺癌異種移植モデルにおいてインビボで評価された。ペミガチニブは、0.5%メチルセルロース中の5%N, N-ジメチルアセトアミド (DMAC) + 50mMのクエン酸緩衝液 (pH3.0) に懸濁され、MRTX849は10%カプチゾール+50mMのクエン酸緩衝液 (pH2.5) に懸濁され、いずれも経口投与に使用された。簡潔に述べると、マウスの左脇腹に、PBSとマトリゲル (Corning Life Sciences, Tewksbury, Mass) の溶液に1:1で再懸濁した 1×10^7 個の LU99 細胞を接種した。腫瘍が約500mm³になったとき、マウスに (i) ビヒクル、(ii) 10mg/kgのMRTX849、(iii) 0.3mg/kgのペミガチニブ、(iv) 10mg/kgのMRTX849と0.3mg/kgのペミガチニブの組み合わせを1回投与した。投与後2時間で腫瘍を採取した。その後、腫瘍が処理され、MSD (Meso Scale) を用いて腫瘍溶解物上のリン酸化ERKのレベルを総ERKと比較して評価された。阻害パーセントは、ビヒクルを投与したマウスと比較して計算された。データは総ERKに対するリン酸化ERKの比として示される。統計的関係は一元配置分散分析を使用して試験された。

30

40

【0268】

図8は、10mg/kgのMRTX849、0.3mg/kgのペミガチニブ、またはそれぞれ10mg/kgと0.3mg/kgのMRTX849とペミガチニブの組み合わせを投与されたマウスの LU99 腫瘍におけるpERKの阻害を示すグラフである。

【0269】

50

要約すると、MRTX849とペミガチニブとの組み合わせにより、LU99異種移植モデルにおけるpERKシグナル伝達が最大限に阻害され、これは以前のインビトロの結果と一致している。

【0270】

実施例L. siRNA FGFRアイソフォームノックダウンとKRAS G12C阻害剤の組み合わせにより、LU99細胞のインビトロ細胞増殖が減少した。

KRAS/FGFRの組み合わせの作用機序をさらに評価するために、LU99細胞で複数のsiRNA FGFRノックダウン実験を実施し、その後KRAS G12C阻害剤の化合物2、化合物3、またはAMG510で処理した。ノックダウン効率はウエスタンブロットによって評価され、その効果は細胞増殖阻害によって測定された。最初の実験（図9）では、FGFR1及びFGFR4のノックダウンが達成された（図9A）。化合物3（図9B）またはAMG510（図9C）のいずれかを添加すると、FGFR1またはFGFR4が存在しない場合により高い増殖の阻害をもたらした。

10

【0271】

追跡実験では、FGFR1ノックダウンに加えて、FGFR2及びFGFR3ノックダウンが達成された（図10A）。前の例と同様に、化合物2（図10B）またはAMG510（図10C）のいずれかを添加すると、FGFR1、FGFR2、またはFGFR3が存在しない場合により高い増殖の阻害をもたらした。

【0272】

最後に、FGFRのすべてのアイソフォームをある程度ノックダウンし、増殖におけるそれらの効果を評価した（図11A）。以前に観察されたように、化合物2の添加（図11B）は、特にFGFR1及びFGFR2が存在しない場合に、より高い増殖の阻害をもたらした。

20

【0273】

要約すると、FGFRアイソフォームのノックダウン後にKRAS G12C阻害剤を組み合わせると、LU99のインビトロ増殖に対するより高い阻害がもたらされ、KRAS G12C阻害剤とFGFR阻害剤を組み合わせた場合の効果と非常によく似ていた。

【0274】

方法：

凍結乾燥したsiRNAのプールまたは個別のもの（Horizon DiscoveryのDharmacon ON-TARGETとsiRNA）は、1×siRNA緩衝液（200 µL）と凍結乾燥したsiRNA（20 nmol）を組み合わせるか、1×siRNA緩衝液（100 µL）と凍結乾燥したsiRNA（10 nmol）を組み合わせることによって再構成された。Dharmafect試薬1は、1×siRNA×で1：200希釈に調製された。それぞれのsiRNA希釈に対して希釈試薬のチューブを1本調製した。それぞれのチューブに、適切なsiRNAを1：400希釈でDharmafect試薬1に加えた。調製したsiRNA試薬（ウェルあたり25 µL）を96ウェル透明底Greinerプレートの適切な数のウェルに加え、室温で30分間インキュベートした。

30

【0275】

96ウェルプレートに播種するために、100 µLの培地にウェルあたり2000個のLU99細胞を調製した。調製した細胞（ウェルあたり100 µL）を96ウェルプレートのそれぞれのウェルに加え、48時間インキュベートした。

40

【0276】

化合物プレートは、化合物開始濃度5 mMで3倍希釈して調製した。48時間のトランスフェクションインキュベーション後、適切な化合物を最終開始濃度5 µMで3倍希釈して（11点の用量反応曲線）96ウェルプレートに添加した。化合物を添加した後、96ウェルプレートを37℃で120時間インキュベートした。この時間の後、Cell Titer Glo試薬が再構成され、ウェルごとに100 µLの試薬が追加された。プレートを軽くたたき、発光をPherastarマイクロプレートリーダーで読み取った。

50

【0277】

ウエスタンブロット分析のために、LU99細胞 (5×10^5 細胞) を siRNA を含むプレートに播種し、48時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理して洗浄し、溶解用に $1 \times$ プロテアーゼ／ホスファターゼ阻害剤を添加した適切な量の $1 \times$ Cell Signaling Technology 溶解緩衝液を調製した。溶解物は、FGFR1 (CST #9740S)、FGFR2 (Abcam #ab109372)、FGFR3 (Abcam #ab133644)、FGFR4 (CST #8562S)、ビメンチン (CST #5741S)、及び GAPDH (CST #5174S) に対する抗体を使用してウエスタンブロット分析にかけられた。

【0278】

図9Aは、FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のノックダウン実験のウエスタンブロットを示す。

【0279】

図9Bは、化合物3と組み合わせたFGFR1及びFGFR4の siRNA ノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0280】

図9Cは、AMG510と組み合わせたFGFR1及びFGFR4の siRNA ノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0281】

図10Aは、FGFR2及びFGFR3のノックダウン実験のウエスタンブロットを示す。

【0282】

図10Bは、化合物2と組み合わせたFGFR1、FGFR2、及びFGFR3の siRNA ノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0283】

図10Cは、AMG510と組み合わせたFGFR1、FGFR2、及びFGFR3の siRNA ノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0284】

図11Aは、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4の起こり得る補償を評価するために、FGFR1をノックダウンした後のFGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のウエスタンブロットを示す。

【0285】

図11Bは、化合物2と組み合わせたFGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4の siRNA ノックダウンの120時間後のLU99細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0286】

実施例M. KRAS G12C阻害とペミガチニブの組み合わせにより、MiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンの耐性が克服される

KRAS G12C阻害剤のAMG510とFGFR阻害剤のペミガチニブ及び化合物1とを組み合わせた場合のインビトロ効果を、AMG510の濃度を徐々に増加させて細胞を培養し、その後限界希釈を行うことで生成されたMiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンで評価した。KRAS G12C耐性クローンでは、対照MiaPaca2細胞と比較して、FGFR1の発現が増加し、そのシグナル伝達経路が活性化された(図12)。MiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンでは、5日間のCell Titer Gloアッセイで、KRAS G12C阻害剤をFGFR1阻害剤のペミガチニブに追加した場合、化合物1と比較して、より大きな相乗効果(Bliss スコア)を示した(表4)。さらに、KRAS G12C耐性により、MiaPaca2細胞は組み合わせに対して感受性になり、低いペミガチニブ濃度でより大きな相乗効果(Bliss スコア)が見られた(表5)。

【0287】

【表 4 2】

表4は、MiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンの5日間のCTG-BLISSスコアを示す。

	G12 C i	Pemi	一緒 に	BLI SSス コア	G12 C i	化合物1	一緒に	BLI SSス コア
生存 率、%	111 nM	1 μ M			111 nM	1 μ M		
MIA PAC A2	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	0.9 4
平均	14. 9	97.0	7. 9	6.3	14. 1	96.9	11.2	2.2
クロー ン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	4 7. 7	21				
平均	77. 8	101. 1	5 4. 6	15. 0	77. 6	100. 3	73.0	4.4
クロー ン11	67	87.6	3 3. 8	24. 9	63	94	57	1.8
クロー ン23	90. 9	100. 1	7 4. 9	16. 1	83. 9	90.7	80.5	-4. 4
クロー ン28	69. 6	78	3 2. 4	21. 8	77. 5	87.2	58	9.4

【表 4 3 - 1】

表5は、MiaPaca2 KRAS G12C耐性クローンのBlissスコアの5日間のCTG代表の用量反応ヒートマップを示す。

BLISSスコア		KRAS G12C i								
MiaPaca2	nM	100 0.0 0	33 3.3 3	11 1.1 1	37. 04	1 2. 35	4.1 2	1. 37	0. 46	0.1 5
Pemi	100 0	4.3 2	3.7 1	4.6 2	4.3 2	2. 84	6.5 9	3. 46	— 5. 74	—1 0.9 5
Pemi	333	2.3 8	3.9 7	4.8 8	6.2 7	3. 76	7.4 7	1 1. 10	— 5. 77	—1 2.9 6
Pemi	111	4.5 6	3.6 6	4.3 1	6.5 6	4. 83	4.7 0	9. 38	— 7. 15	—1 0.6 2
Pemi	37	2.6 9	2.8 8	3.1 0	5.0 1	3. 06	4.2 5	6. 72	— 5. 08	—1 3.5 3
Pemi	12	0.2 9	0.7 3	0.0 6	1.3 3	— 1. 91	—1. 78	— 4. 50	— 9. 92	—1 6.3 9
BLISSスコア		KRAS G12C i								
Mia-Rクローン11	nM	100 0.0 0	33 3.3 3	11 1.1 1	37. 04	1 2. 35	4.1 2	1. 37	0. 46	0.1 5
Pemi	100 0	21. 43	20. 06	24. 91	21. 52	2 9. 47	31. 01	2 3. 94	1 1. 01	—0. 21

10

20

30

40

50

【表 4 3 - 2】

Pe mi	3 3 3	1 3. 9 0	1 4. 6 9	2 5. 2 8	2 4. 1 9	2 0. 4 6	3 4. 9 5	1 7. 8 3	2 0. 5 6	6. 6 8
Pe mi	1 1 1	3. 1 5	6. 8 6	9. 8 0	1 3. 5 8	1 5. 7 0	1 3. 1 5	8. 7 6	6. 0 4	-3. 0 3
Pe mi	3 7	4. 5 2	-5. 7 8	8. 3 9	1 0. 6 0	1 5. 0 7	2 0. 0 1	6. 0 5	6. 2 0	1 4. 4 7
Pe mi	1 2	1. 0 5	-7. 2 4	1 1. 5 7	5. 6 2	1. 3 2	1 1. 8 1	6. 9 0	1 1. 4 2	2. 3 5

10

【0 2 8 8】

要約すると、K R A S G 1 2 C 阻害剤とペミガチニブの組み合わせは、K R A S G 1 2 C 阻害剤に対する耐性を克服するのに効果的であった。

20

【0 2 8 9】

方法：

ウエスタンブロット分析のために、細胞は、1 0 % F B S を含む R P M I 培地中で C o r n i n g 6 ウェル組織培養処理プレートに 6×10^5 細胞／ウェルで播種された。4 8 時間後、細胞をウエスタンブロット用に採取し（A）、または示された化合物で 37°C 、5 % CO_2 で 9 0 時間処理した。細胞を P B S で洗浄し、プロテアーゼ及びホスファターゼの阻害剤を含む $1 \times$ 溶解緩衝液（C e l l S i g n a l i n g # 9 8 0 3）で溶解した。総タンパク質溶解物の一部（ $25 \mu\text{g}$ ）を、C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y の抗体を使用して S D S - P A G E 及び免疫ブロット分析にかけた。

30

【0 2 9 0】

G 1 2 C 耐性クローンを生成するために、M i a P a c a 2 親細胞を時間の経過とともに A M G 5 1 0 の濃度（最大 $1 \mu\text{M}$ ）を増加させながら培養した。生存細胞には A M G 5 1 0 を含む新鮮な培地が毎週再供給された。A M G 5 1 0 耐性細胞が $1 \mu\text{M}$ の A M G 5 1 0 の存在下で通常で速度で増殖したら、限界希釈法によってクローン化された。継代とさらなる実験のために 8 つのクローンが選択された。

【0 2 9 1】

相乗効果の実験のために、細胞は、化合物の 10×10 組み合わせマトリックスを含む G r e i n e r の白色透明底 3 8 4 ウェル組織培養処理プレートに、1 0 % H I F B S を含む R P M I 培地に 5 0 0 細胞／ウェルの密度で播種された。プレートを 37°C 、5 % CO_2 で 5 日間インキュベートした。5 日目に、C e l l T i t e r G l o 試薬をプレートに加え、P h e r a s t a r F S X リーダーを使用して A T P 発光を検出した。組み合わせ効果の相乗効果スコアは、B l i s s スコアモデルを使用して計算された。B l i s s スコア = $Y a b - (Y a + Y b - (Y a Y b)) \times 100$ 、ここで Y a と Y b は単独療法である。B l i s s スコアが 2 0 を超えると相乗効果が強く、B l i s s スコアが高いほど相乗効果のレベルが高いことを示す。

40

【0 2 9 2】

図 1 2 は、M i a P a c a 2 K R A S G 1 2 C 耐性クローンにおける F G F R 1、p E R K、及び B - アクチンのウエスタンブロット分析を示す。

50

【0293】

実施例N. siRNA FGFRアイソフォームノックダウンとKRAS G12D阻害剤の組み合わせにより、A427細胞のインビトロ細胞増殖が減少した。

KRAS/FGFRの組み合わせの作用機序をさらに評価するために、A427細胞でsiRNA FGFRノックダウン実験を実施し、続いてKRAS G12D阻害剤の化合物5、化合物6、及び化合物7で処理した。ノックダウン効率はウエスタンブロット（図13A）で評価し、その効果は細胞増殖阻害（図13B-G）で測定した。最初に、KRAS G12D阻害剤の化合物5（図13B）、化合物6（図13D）、及び化合物7（図13F）と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームノックダウンの効果を評価した。データは、A427細胞からFGFR1アイソフォームをノックダウンしたときに最良の組み合わせ効果が達成され、対照及び残りのアイソフォームのノックダウンと比較して、より高い増殖阻害を示したことを示す。さらに、FGFR1ノックダウンと追加のFGFRアイソフォームのノックダウンを組み合わせると、KRAS G12D阻害剤の効果がさらに高まった（図13C、E、及びG）。

10

【0294】

要約すると、FGFRアイソフォームのノックダウン後にKRAS G12D阻害剤を組み合わせると、A427のインビトロ増殖がより強く阻害された。

【0295】

方法：

凍結乾燥したsiRNAのプールまたは個別のもの（Horizon DiscoveryのDharmacon ON-TARGET plus siRNA）は、1×siRNA緩衝液（200 µL）と凍結乾燥したsiRNA（20 nmol）を組み合わせるか、1×siRNA緩衝液（100 µL）と凍結乾燥したsiRNA（10 nmol）を組み合わせることによって再構成された。Dharmafect 試薬1は、1×siRNA×で1：200希釈に調製された。それぞれのsiRNA希釈に対して希釈試薬のチューブを1本調製した。それぞれのチューブに、適切なsiRNAを1：400希釈でDharmafect 試薬1に加えた。調製したsiRNA試薬（ウェルあたり25 µL）を96ウェル透明底Greinerプレートの適切な数のウェルに加え、室温で30分間インキュベートした。

20

【0296】

96ウェルプレートに播種するために、100 µLの培地にウェルあたり2000個のA427細胞を調製した。調製した細胞（ウェルあたり100 µL）を96ウェルプレートのそれぞれのウェルに加え、48時間インキュベートした。

30

【0297】

化合物プレートは、化合物開始濃度5 mMで3倍希釈して調製した。48時間のトランスフェクションインキュベーション後、適切な化合物を最終開始濃度5 µMで3倍希釈して（11点の用量反応曲線）96ウェルプレートに添加した。化合物を添加した後、96ウェルプレートを37℃で120時間インキュベートした。この時間の後、Cell Titer Glo 試薬が再構成され、ウェルごとに100 µLの試薬が追加された。プレートを軽くたたき、発光をPherastarマイクロプレートリーダーで読み取った。

40

【0298】

ウエスタンブロット分析のために、A427細胞（ 5×10^5 細胞）をsiRNAを含むプレートに播種し、48時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理して洗浄し、溶解用に1×プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害剤を添加した適切な量の1×Cell Signaling Technology溶解緩衝液を調製した。溶解物は、FGFR1（CST #9740S）、FGFR2（Abcam #ab109372）、FGFR3（Abcam #ab133644）、FGFR4（CST #8562S）、ピメンチン（CST #5741S）、及びGAPDH（CST #5174S）に対する抗体を使用してウエスタンブロット分析にかけられた。

【0299】

50

図13Aは、FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4のノックダウン実験のウエスタンブロットを示す。

【0300】

図13Bは、化合物5と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0301】

図13Cは、化合物5と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0302】

図13Dは、化合物6と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0303】

図13Eは、化合物6と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0304】

図13Fは、化合物7と組み合わせた単一のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0305】

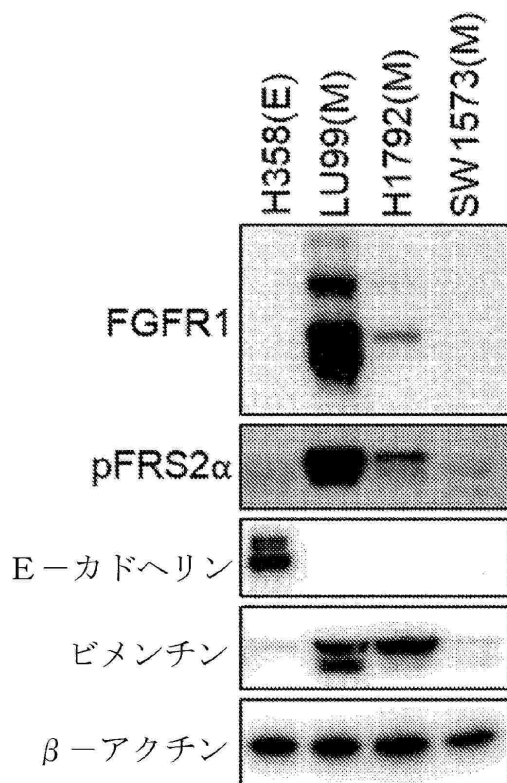
図13Gは、化合物7と組み合わせた複数のFGFRアイソフォームのsiRNAノックダウンの120時間後のA427細胞増殖に対する阻害効果を示す。

【0306】

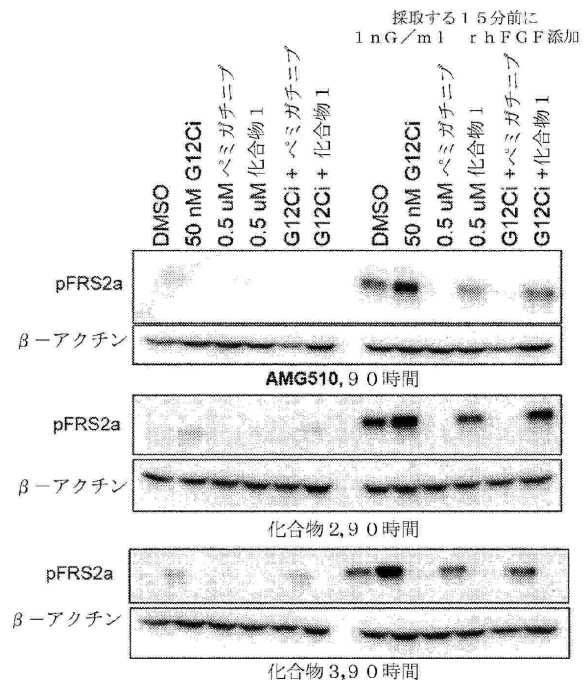
本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなる。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。本出願に引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含むそれぞれの参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

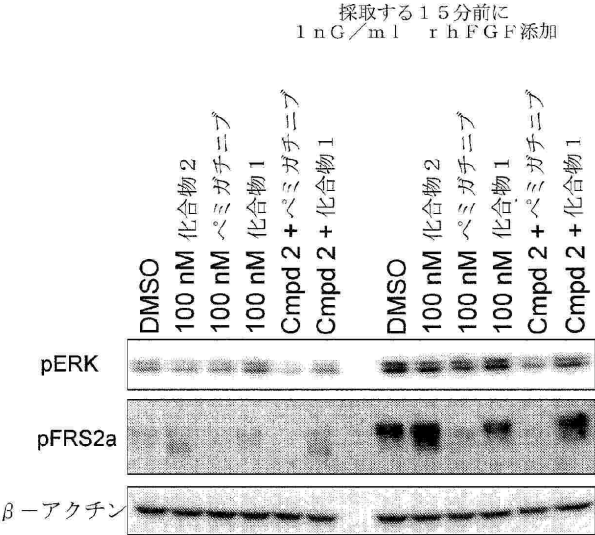
20

30

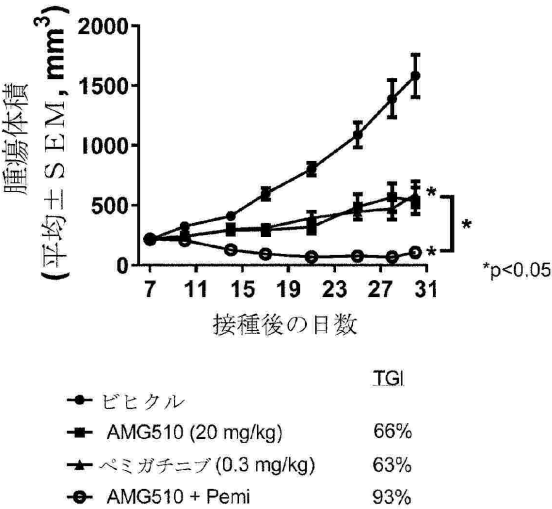
40

50

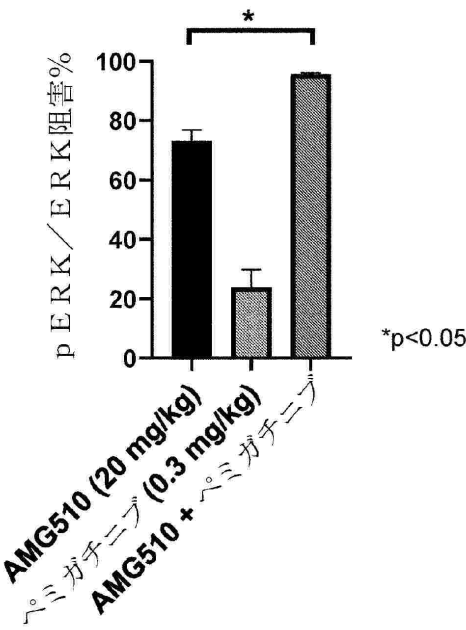
【図 2】



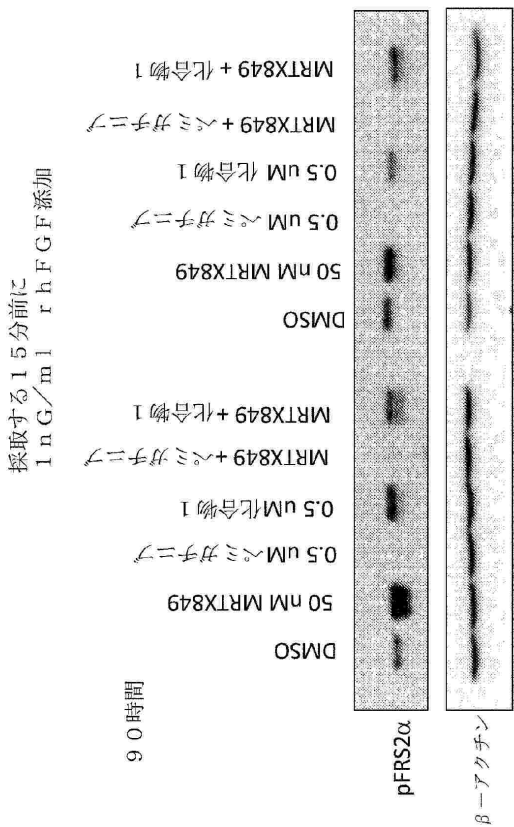
【図 3】



【図 4】



【図 5】



10

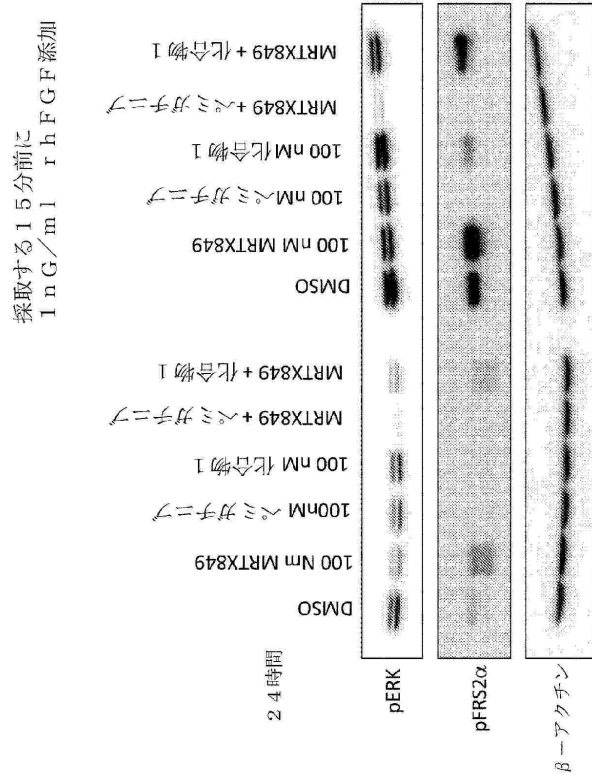
20

30

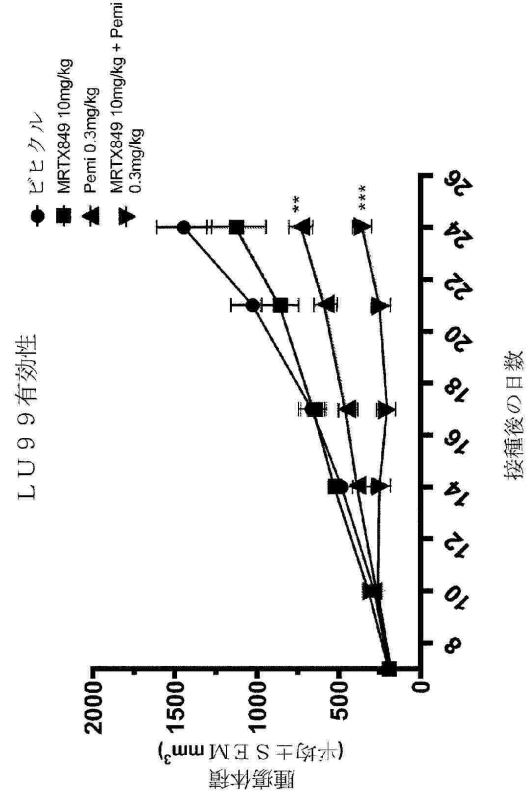
40

50

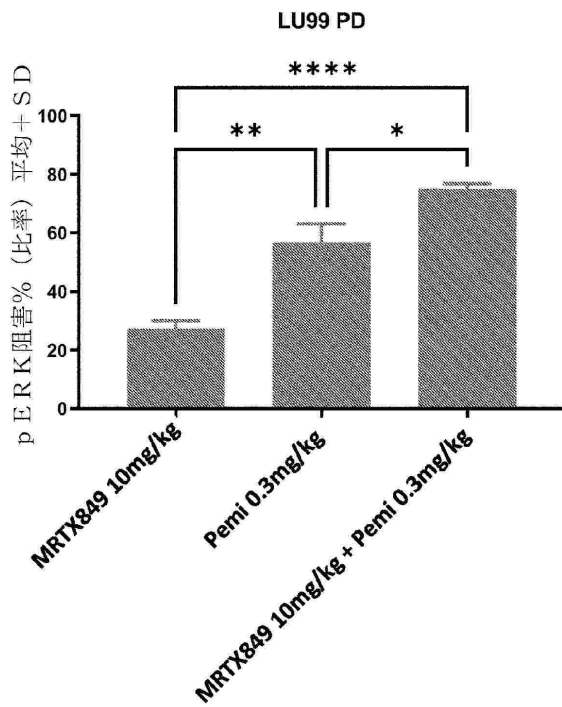
【図 6】



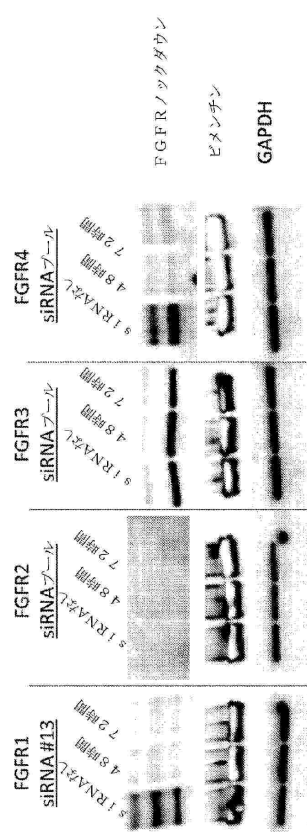
【図 7】



【図 8】



【図 9 A】



10

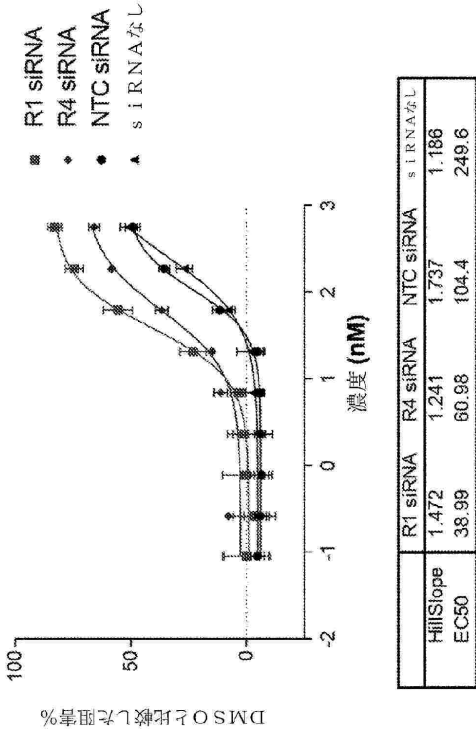
20

30

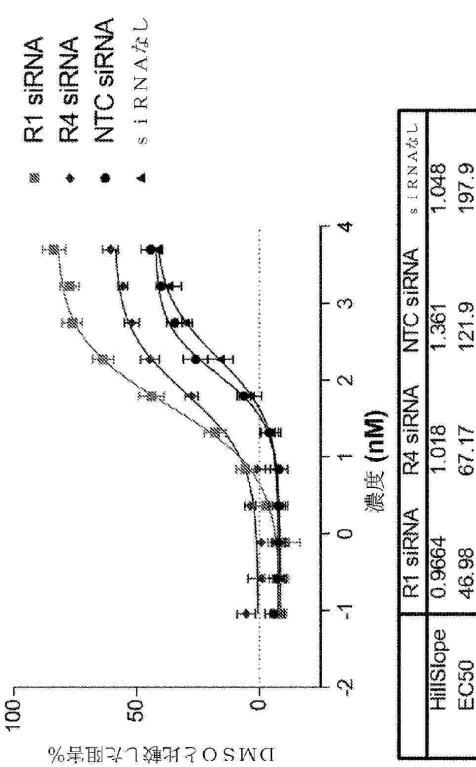
40

50

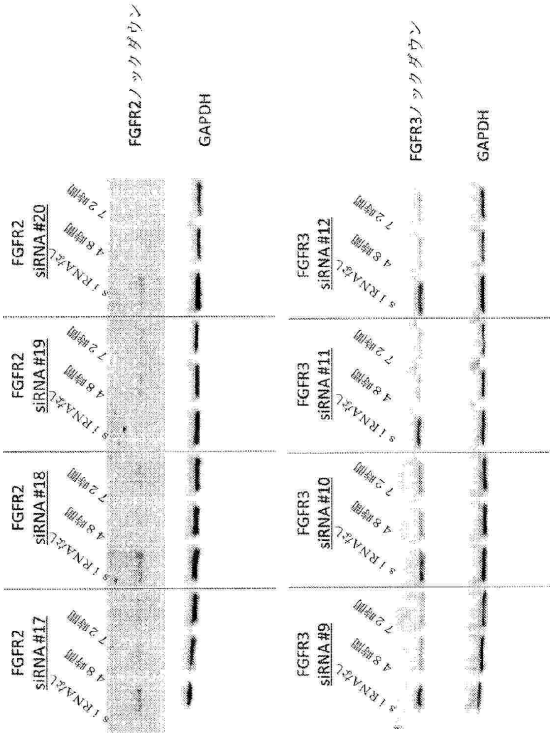
【図 9 B】



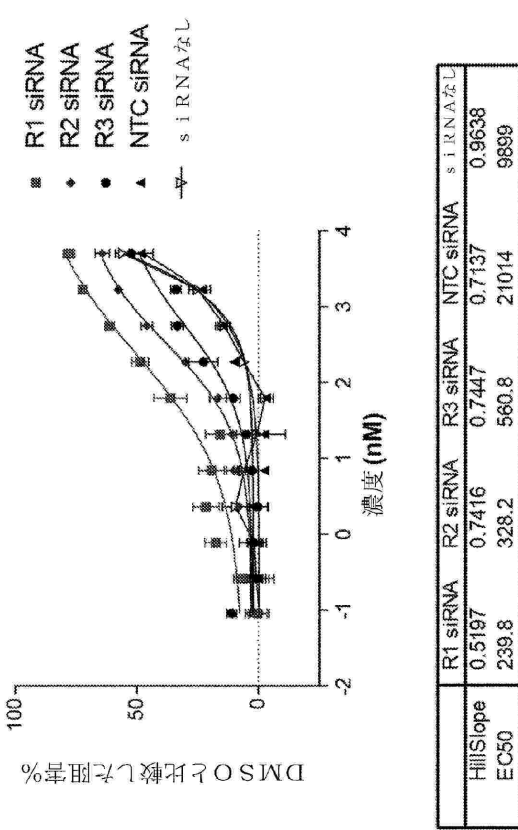
【図 9 C】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

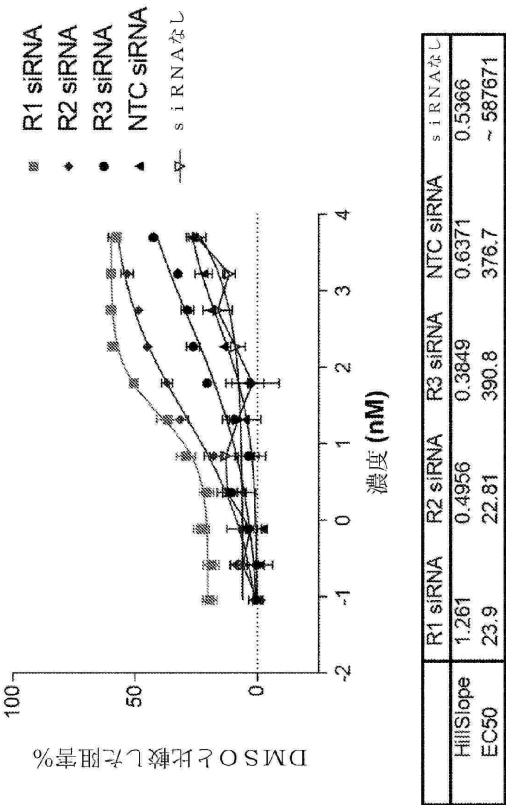
20

30

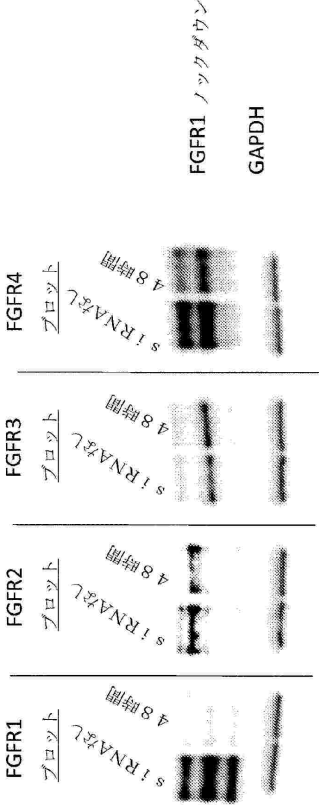
40

50

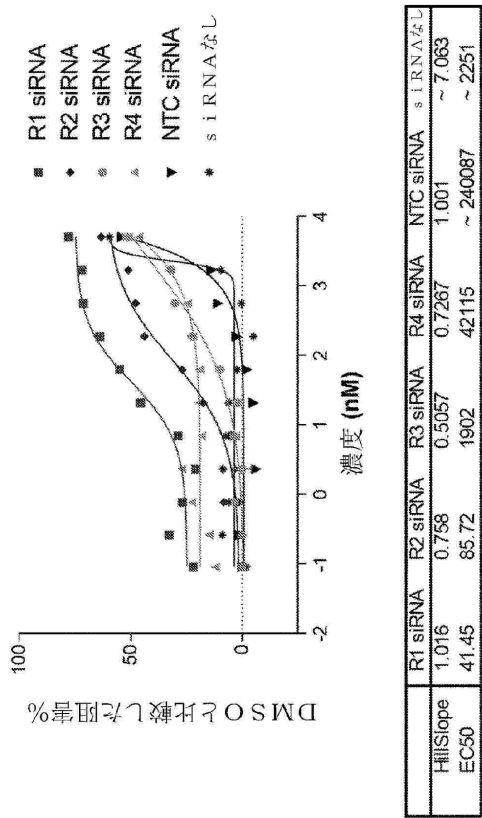
【図 1 0 C】



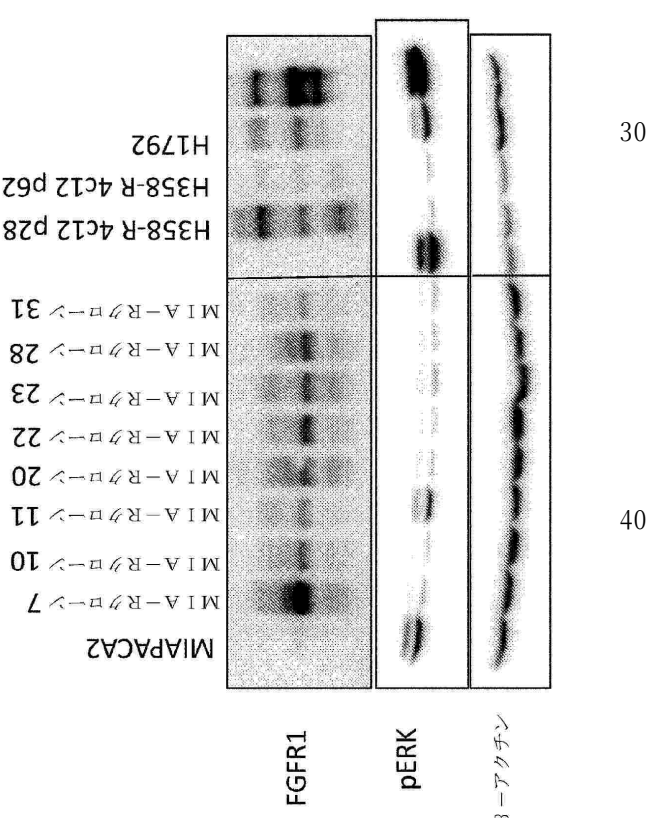
【図 1 1 A】



【図 1 1 B】



【図 1 2】



10

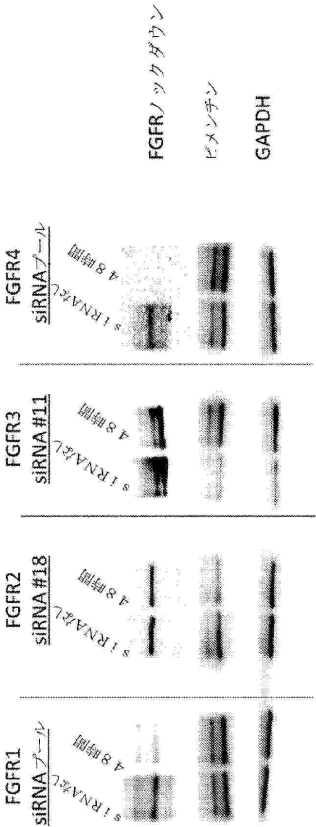
20

30

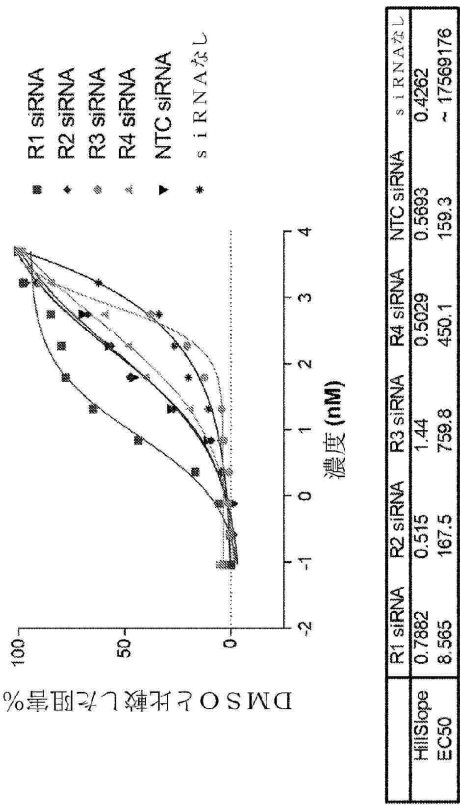
40

50

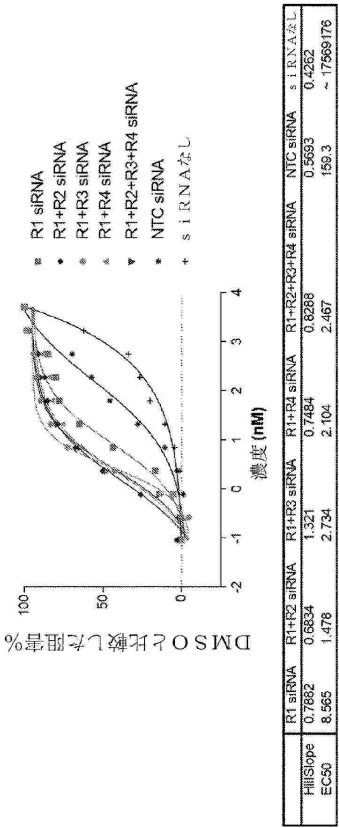
【図 1 3 A】



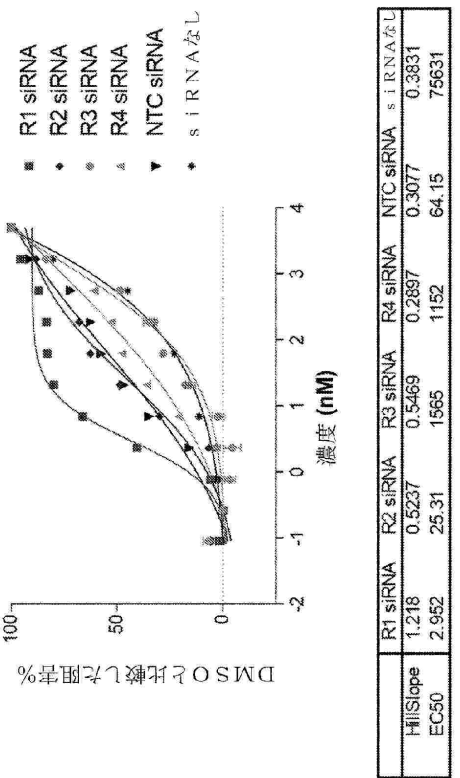
【図 1 3 B】



【図 1 3 C】



【図 1 3 D】



10

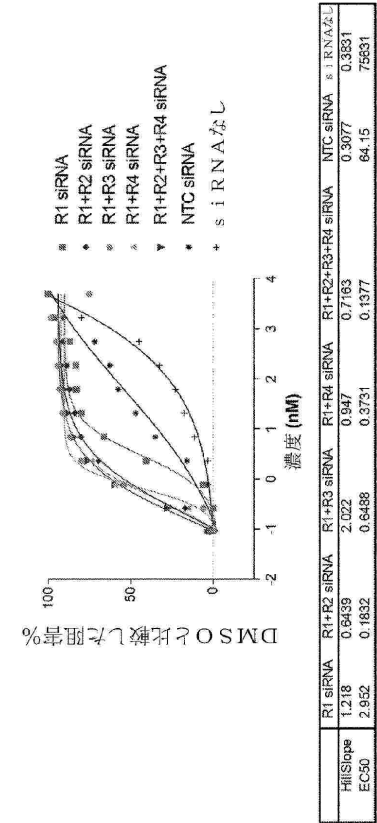
20

30

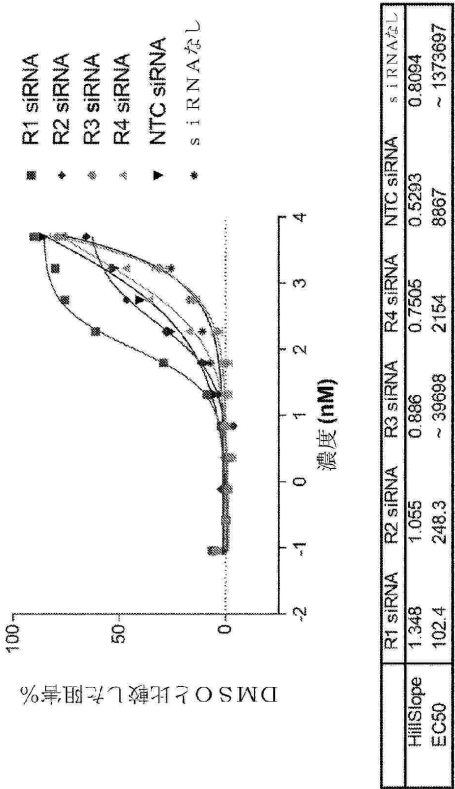
40

50

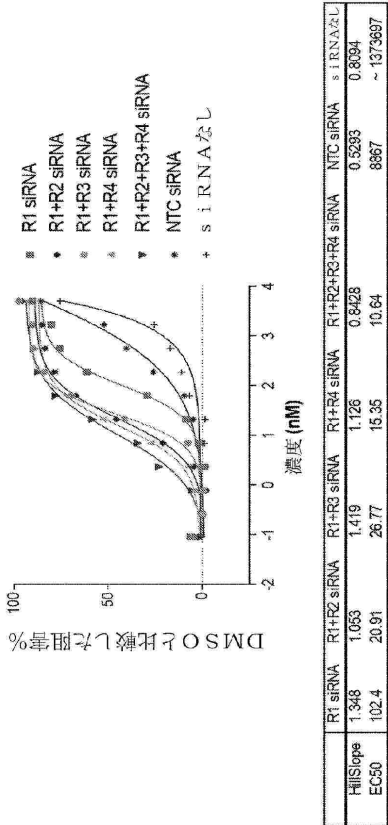
【図 1 3 E】



【図 1 3 F】



【図 1 3 G】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/050558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4745 A61K31/496 A61K31/506 A61K31/519 A61K31/5377
A61K45/06 A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Dexheimer Thomas S. ET AL: "Abstract 1028: Combination screening of KRASG12C specific inhibitors with other targeted therapies in patient-derived multicellular tumor spheroids", Cancer Research - American Association for Cancer Research - Vol. 81, Suppl. 13, 1 July 2021 (2021-07-01), pages 1-4, XP093031528, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/art icle/81/13_Supplement/1028/666979/Abstract -1028-Combination-screening-of-KRASG12C [retrieved on 2023-03-14] abstract ----- -/--	1, 2, 5, 7, 14, 15, 17, 22, 28, 31, 33, 64, 65

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 2023

Date of mailing of the international search report

28/03/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bazzanini, Rita

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/050558

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Engstrom L.D. ET AL: "Abstract 5684: Drug-anchored in vitro and in vivo CRISPR screens to identify targetable vulnerabilities and modifiers of response to MRTX849 in KRASG12C-mutant models", Cancer Research - American Association, 15 August 2020 (2020-08-15), pages 1-4, XP093032704, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/16_Supplement/5684/643945/Abstract-5684-Drug-anchored-in-vitro-and-in-vivo [retrieved on 2023-03-17] abstract -----	1, 2, 6, 7, 14, 18, 22, 28, 32, 34, 64, 65, 67-69
X	JIAO DELONG ET AL: "Overcoming Resistance to Drugs Targeting KRAS Mutation", THE INNOVATION, vol. 1, no. 2, 1 August 2020 (2020-08-01), pages 1-11, XP055919704, ISSN: 2666-6758, DOI: 10.1016/j.xinn.2020.100035 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491749/pdf/main.pdf> abstract tables 2,3 -----	1, 2, 6, 7, 22, 64, 65, 67
X	WO 2021/211864 A1 (INCYTE CORP [US]) 21 October 2021 (2021-10-21) claims 1-56 page 121, lines 34-36 -----	1-3, 10-15, 21, 22, 26-29, 37, 38, 43, 64, 65, 67-72
X	NILS C LEHNEN ET AL: "Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification in pancreatic ductal adenocarcinoma", HISTOPATHOLOGY, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB, vol. 63, no. 2, 28 June 2013 (2013-06-28), pages 157-166, XP071616262, ISSN: 0309-0167, DOI: 10.1111/HIS.12115 abstract page 164, right-hand column, paragraph 2 ----- -/--	1, 2, 6, 7, 64, 66, 67, 71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/050558

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KROOK MELANIE A ET AL: "Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 124, no. 5, 3 December 2020 (2020-12-03), pages 880-892, XP037384742, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/S41416-020-01157-0 abstract page 885, right-hand column, paragraph 2 - page 887, right-hand column, paragraph 1 page 889, left-hand column, paragraph 1 -----	1-72
Y	AWAD MARK M. ET AL: "Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 384, no. 25, 24 June 2021 (2021-06-24), pages 2382-2393, XP55920424, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa2105281 abstract page 2383, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 1 page 2392, right-hand column, last paragraph -----	1-72
E	WO 2023/283213 A1 (INCYTE CORP [US]) 12 January 2023 (2023-01-12) the whole document -----	1-4, 8, 9, 14, 15, 19, 20, 22, 24, 25, 28, 29, 35, 36, 38, 41, 43, 64, 65, 67-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/050558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021211864 A1	21-10-2021	AU 2021254794 A1	15-12-2022
		CA 3179692 A1	21-10-2021
		CN 115702025 A	14-02-2023
		CO 2022016377 A2	27-02-2023
		EP 4135844 A1	22-02-2023
		IL 297165 A	01-12-2022
		TW 202204355 A	01-02-2022
		US 2021355121 A1	18-11-2021
		WO 2021211864 A1	21-10-2021

WO 2023283213 A1	12-01-2023	US 2023056631 A1	23-02-2023
		WO 2023283213 A1	12-01-2023

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
(32)優先日 令和4年6月15日(2022.6.15)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ファヴァータ, マーガレット		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 リオスードリア, ジョナサン		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ワン, ホイ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ウィー, スーザン		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ガン, ペイ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ヤン, ジェフリー シー		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 リィ, ヨン		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ジャオ, ルァ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ホァ, チュンホン		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ロウ, チュンイン マーシャル		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ジュー, ウェンユー		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ワン, シャオジャオ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ヤオ, ウェンチン		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 カールセン, ピーター		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 ジャン, フォンレイ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		
(72)発明者 イェ, チンダ		
(72)発明者 アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1 8 0 1		

(72)発明者	マキヤマント, マシュー
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ポリカルポ, ロッコ
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	シュバーツバート, アルテム
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ローチ, ジェレミー
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ホアン, ジア
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	フ, ピン
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	リィ, ゲンチョン
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	サシク, ロバート
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ボラム, パドマジャ
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	チィ, チャオ
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ソコルスキー, アレクサンダー
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	イン, ハオリン
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
(72)発明者	ミン, チャン
	アメリカ合衆国 19803 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ 1801
F ターム (参考)	4C084 AA02 AA20 NA14 ZA59 ZB26 ZB27 ZC75
	4C086 AA01 AA02 BC52 CB05 CB09 MA02 MA04 NA14 ZA59 ZB26
	ZB27 ZC75